

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg
Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. Roland Sudik

Rolle des 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproats in der Therapie des Syndroms der drohenden Frühgeburt

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Slawomir Linkowski,
geboren am 6. August 1982 in Stettin

Rostock, 2012

Dekan: Prof. Dr. med. habil. Emil Christian Reisinger

Themenvergabe und Betreuung: Prof. Dr. med. habil. Volker Briese

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Volker Briese
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Roland Sudik
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg
3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Christian Plath
Kinder- und Jugendklinik
Universitätsmedizin Rostock

Öffentliche Verteidigung: 9. Juli 2013



Gewidmet den Neugeborenen des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	6
II	Abbildungsverzeichnis	7
III	Tabellenverzeichnis	8
1	Einleitung	9
2	Theoretische Grundlagen der drohenden Frühgeburt	10
2.1	Definition der Frühgeburt	10
2.2	Ätiologie	10
2.3	Symptome und Pathophysiologie der Frühgeburt	12
2.4	Gestagene, Progesteron-Synthese	15
2.5	Sicherheit der Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat	15
2.6	Die Rolle von Progesteron bei Frühgeburten	16
2.7	Perinatale Mortalität und Morbidität.....	17
3	Zielsetzung der Arbeit.....	22
4	Material und Methoden	23
4.1	Patientenkollektiv und Datenquellen	23
4.2	Behandlungsschema der drohenden Frühgeburt.....	27
4.3	Statistische Datenauswertung.....	29
4.4	Literatursuche	29
4.5	Textverarbeitung.....	29
5	Ergebnisse.....	30
5.1	Patientencharakteristik	30
5.1.1	Patientenalter	30
5.1.2	Schwangerschaftsalter bei der Aufnahme in die Klinik	31
5.1.3	Zervixlänge bei der Aufnahme in die Klinik	32
5.1.4	Körpergewicht	32
5.1.5	Body-Mass-Index.....	33
5.1.6	Körpergröße	34
5.1.7	Nikotinabusus.....	35
5.1.8	pH-Wert der Scheide	35
5.1.9	Zervixabstrich	36
5.1.10	Induktion der Lungenreife	37
5.1.11	Tokolyse	38
5.1.12	Entbindungsmodus.....	38
5.1.13	Geburtshilfliche Anamnese	39
5.2	Therapieabbrüche, lokale und systemische Nebenwirkungen.....	43
5.3	Frühgeburtenrate	43
5.3.1	Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung	43
5.3.2	Schwangerschaftsdauer von der stationären Aufnahme bis zur Entbindung	45

5.3.3	Anteil der Frühgeburten vor dem Ende von 37 SSW	46
5.3.4	Anteil der Frühgeburten vor dem Ende von 34 SSW	47
5.3.5	Anteil der Frühgeburten vor dem Ende von 32 SSW	48
5.3.6	Anteil der Frühgeburten vor 37 SSW ohne Mehrlingsgeburten	49
5.3.7	Anteil der Frühgeburten vor 37 SSW bei Patientinnen mit einer vorausgegangenen Frühgeburt	49
5.3.8	Subgruppenanalyse der Schwangerschaftsdauer der Patientinnen mit geringem Gestationsalter bei Aufnahme in die Klinik	50
5.4	Charakteristik der Neugeborenen	53
5.4.1	Geburtsgewicht	53
5.4.2	Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g	54
5.4.3	APGAR-Werte	55
5.4.4	pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie	57
5.4.5	Base Excess	58
5.5	Mortalität	59
5.6	Morbiditäten	59
5.6.1	Atemnotsyndrom (RDS)	59
5.6.2	Sepsis	60
5.6.3	Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)	60
5.6.4	Retinopathia prematorum (ROP)	61
5.6.5	Neugeboreneninfektion	61
5.6.6	Hyperbilirubinämie	62
5.6.7	Muskeltonusschwäche	63
5.6.8	Temperaturregulationsstörungen	63
5.6.9	Trinkschwäche	64
5.6.10	Apnoesyndrom	65
6	Diskussion	67
6.1	Diskussion des Studiendesigns	68
6.2	Charakterisierung der Patientengruppen	69
6.3	Einfluss von 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat auf die Schwangerschaftsdauer und die Frühgeburtenrate	70
6.4	Einfluss von 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat auf die Neugeborenenparameter sowie auf neonatale Morbidität und Mortalität	74
7	Zusammenfassung	80
8	Thesen	82
9	Literaturverzeichnis	84
10	Eidesstattliche Erklärung	92
11	Danksagung	93
12	Curriculum vitae	94

I **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
Amp.	Ampulle
BMI	Body-Mass-Index
BE	Base Excess
CI	Konfidenzintervall
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IE	Internationale Einheiten
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
Min.	Minimum
Max.	Maximum
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PR	Progesteron-Rezeptor
p. o.	per os – oral
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	respiratory distress syndrome – Atemnotsyndrom
ROP	Retinopathy of Prematurity – Retinopathia prematurorum
RR	Relatives Risiko
s. c.	sub cutis – subkutan
SD	Standard Deviation – Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
Tabl.	Tablette
vs.	versus
x	Mittelwert
Z. n.	Zustand nach

II **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Häufige Ursachen für eine Frühgeburt	12
Abb. 2: Pathomechanismen der Frühgeburt.....	14
Abb. 3: Selektion des Patientenkollektivs	24
Abb. 4: Verteilung der Progesterongruppe und Referenzgruppe	25
Abb. 5: Patientenalter	30
Abb. 6: Gestationsalter bei der Aufnahme in die Klinik	31
Abb. 7: Zervixlänge bei der Aufnahme in die Klinik.....	32
Abb. 8: Körpergewicht.....	33
Abb. 9: Body-Mass-Index	33
Abb. 10: Körpergröße.....	34
Abb. 11: Nikotinabusus	35
Abb. 12: pH-Wert der Scheide	36
Abb. 13: Zervixabstriche.....	36
Abb. 14: Induktion der Lungenreife	37
Abb. 15: Rate der durchgeführten Tokolysen	38
Abb. 16: Anteil der Spontangeburt.....	39
Abb. 17: Anteil der Sectio caesarea	39
Abb. 18: Anteil der Patientinnen mit vorausgegangener Frühgeburt.....	40
Abb. 19: Anteil der Patientinnen mit vorausgegangenem Abort.....	41
Abb. 20: Anteil der Patientinnen mit Geminischwangerschaft.....	41
Abb. 21: Gestationsalter bei der Entbindung.....	43
Abb. 22: Zeitspanne von der Aufnahme in die Klinik bis zur Geburt	45
Abb. 23: Anteil der Geburten vor 37 SSW	46
Abb. 24: Anteil der Geburten vor 34 SSW	47
Abb. 25: Anteil der Geburten vor 32 SSW	48
Abb. 26: Gestationsalter bei der Aufnahme, Subgruppen 24–27 SSW	50
Abb. 27: Gestationsalter bei der Entbindung, Subgruppen 24–27 SSW	51
Abb. 28: Schwangerschaftsdauer von der stationären Aufnahme bis zur Entbindung in der Subgruppe 24–27 SSW.....	52
Abb. 29: Geburtsgewicht.....	53
Abb. 30: Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g	54
Abb. 31: APGAR-Werte nach der ersten Lebensminute	55
Abb. 32: APGAR-Werte nach der fünften Lebensminute.....	56
Abb. 33: APGAR-Werte nach der zehnten Lebensminute.....	56
Abb. 34: pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie	57
Abb. 35: Base Excess	58
Abb. 36: Prävalenz des Atemnotsyndroms (RDS).....	59
Abb. 37: Prävalenz der Sepsis.....	60
Abb. 38: Prävalenz der Retinopathia prematorum.....	61
Abb. 39: Prävalenz der Neugeboreneninfektionen.....	62
Abb. 40: Prävalenz der Hyperbilirubinämie	62
Abb. 41: Prävalenz der Muskeltonusschwäche	63
Abb. 42: Prävalenz der Temperaturregulationsstörungen.....	64
Abb. 43: Prävalenz der Trinkschwäche.....	64
Abb. 44: Prävalenz des Apnoesyndroms	65

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Nachgewiesene Erreger in den Zervixabstrichen	37
Tab. 2	Vergleich der Parität der Patientinnen in den beiden untersuchten Gruppen.....	40
Tab. 3	Patientencharakteristik	42
Tab. 4	Verteilung der Geburten nach den vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) ..	44
Tab. 5	Frühgeburtenrate	48
Tab. 6	Frühgeburtenrate < 37 SSW, Gesamtkollektiv und Subgruppen	49
Tab. 7	APGAR-Werte nach der ersten, fünften und zehnten Lebensminute.....	57
Tab. 8	Neonatale Morbidität	66

1 Einleitung

Die Frühgeburtlichkeit ist als Hauptursache für die neonatale Morbidität und Mortalität einerseits verantwortlich für großes menschliches Leid und verursacht auf der anderen Seite auch erhebliche Kosten im Gesundheitswesen [31].

Die Prävalenz der Frühgeburten beträgt in den Industrieländern zwischen 5 % und 12 % aller Geburten [4, 75, 78]. In Deutschland liegt der Anteil bei etwa 9 % [80]. Etwa 2 % sind Frühgeborene vor der 32. Schwangerschaftswoche (< 32 SSW), die über die Hälfte der perinatalen Mortalität verursachen [76].

Frühgeburten sind zu über 70 % Ursache der perinatalen Sterblichkeit des Neugeborenen. Insbesondere die Zahl der sehr frühen Frühgeburten (< 32 SSW) ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. Die Mortalität und das Risiko für die Entwicklung von gravierenden Langzeitschäden sind bei diesen Frühgeburten beunruhigend hoch [22].

Obwohl die Entwicklungen in der neonatalen Intensivmedizin, die Anwendung von Tokolytika und die medikamentöse Beschleunigung der fetalen Lungenreife die Prognose der Neugeborenen positiv beeinflussen, fehlt es bis heute an effektiven Maßnahmen, die primär die Frühgeburt verhindern oder verzögern.

In den letzten Jahren ist die Hypothese, dass Progesteron in der Prävention und Therapie der drohenden Frühgeburt eine positive Rolle spielen könnte, in den Fokus der Wissenschaft gerückt.

Der ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) empfiehlt die Anwendung von Progesteron zur primären Prävention einer Frühgeburt bei Frauen mit vorausgegangenen Frühgeburten [1].

Die Studienlage zur Anwendung von Gestagenen zur Prävention von Frühgeburten ist noch unzureichend. Insbesondere fehlen valide Daten zum optimalen Beginn und zur Dauer der Therapie, sowie zur optimalen Dosierung und zu den günstigsten Applikationswegen des Medikaments [2, 25].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Rolle des Progesterons in der Therapie der drohenden Frühgeburt. Dabei werden die eigenen Erfahrungen aus der Frauenklinik des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg mit der aktuellen Studienlage verglichen.

2 Theoretische Grundlagen der drohenden Frühgeburt

2.1 Definition der Frühgeburt

Die zeitgerechte Geburt findet zwischen abgeschlossenen 37 SSW und 42 SSW statt. Die Frühgeburt wird als eine Geburt vor 37 SSW, bzw. vor dem 259. Tag post menstruationem definiert [81], sofern der Fetus mindestens 500 g wiegt oder Lebenszeichen bei der Geburt aufweist [5].

Nach dem Gestationsalter kann eine Frühgeburt in eine

- extrem frühe Frühgeburt (< 28 SSW),
- sehr frühe Frühgeburt (28 SSW bis < 32 SSW) und
- mäßig frühe Frühgeburt (32 SSW bis < 37 SSW)

eingeteilt werden [40].

2.2 Ätiologie

Die Ursachen einer Frühgeburtlichkeit sind vielseitig [31, 65]. Man unterscheidet prinzipiell zwischen einer spontanen und einer iatrogenen Frühgeburt. Eine spontane Frühgeburt tritt infolge einer vorzeitigen Wehentätigkeit oder eines frühen vorzeitigen Blasensprungs auf und ist für 60–75 % aller Frühgeburten verantwortlich. Bei einer iatrogenen Frühgeburt wird die Schwangerschaft aufgrund fetaler oder mütterlicher Erkrankungen beendet. Diese Form der Frühgeburt ist in 25–40 % aller Fälle Ursache für die Frühgeburtlichkeit [7, 8, 28].

Zu den Ursachen einer iatrogenen Frühgeburt gehören:

- Mütterliche Erkrankungen: Diabetes mellitus [66], Hypothyreose, Antiphospholipid-Syndrom, Adipositas [66], Parodontitis [30], Zöliakie (wenn nicht therapiert) [19, 51]
- Schwangerschaftsbedingte hypertensive Erkrankungen
- HELLP-(Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count)-Syndrom
- Fetale Fehlbildungen
- Intrauterine Wachstumsretardierung
- Antepartale Blutungen: Placenta praevia, Abruption placentae

Eine spontane Frühgeburt kann folgende Ursachen haben [7, 72]:

- Aszendierende Infektionen der Geburtswege, Chorioamnionitis
- Überdehnung des Uterus: Mehrlingsschwangerschaft, Hydramnion
- Zervixinsuffizienz
- Pathologien des Uterus, z. B. Uterus myomatosus
- Placenta praevia, Abruption placentae
- Plazentainsuffizienz
- Idiopathisch

Zahlreiche Faktoren erhöhen das Risiko für die oben genannten Ursachen, dazu gehören [31, 52, 64]:

- Frühgeburt in einer vorherigen Schwangerschaft
- Bakterielle Vaginose
- Alter über 35 oder unter 18 Jahren
- Rauchen, insbesondere bei über 20 Zigaretten am Tag
- Kokainabusus (erhöhte Rate an Abruption placentae)
- Geringer Body-Mass-Index (BMI < 20) vor Eintritt der Schwangerschaft und geringe Gewichtszunahme in der Schwangerschaft
- Geringer Abstand zwischen den Schwangerschaften (weniger als ein Jahr)
- Ethnizität (bei afroamerikanischen Frauen in den USA beträgt die Frühgeburtenrate etwa 18 %)
- Niedriger sozioökonomischer Status
- Stress und schwere körperliche Belastung in der Schwangerschaft

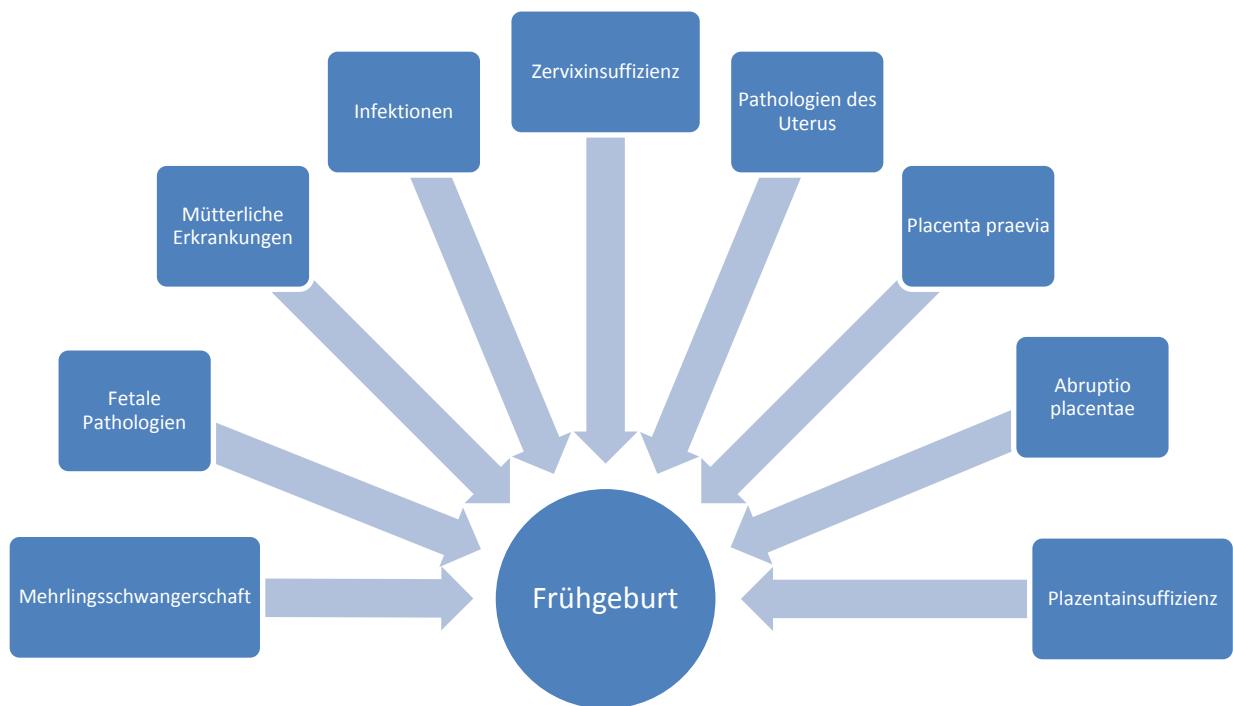


Abb. 1: Häufige Ursachen für eine Frühgeburt

2.3 Symptome und Pathophysiologie der Frühgeburt

Eine drohende Frühgeburt ist durch folgende Symptome gekennzeichnet [42]:

- Vorzeitige Wehentätigkeit
- Verkürzung der Cervix uteri
- Vorzeitiger Blasensprung
- Vaginale Blutung

Eine vorzeitige Wehentätigkeit muss von der physiologischen Zunahme der Kontraktionsfähigkeit des Uterus in der Gravidität unterschieden werden und wird als schmerzhafte, palpable, Zervix-wirksame, länger als 30 Sekunden dauernde und häufiger als dreimal pro 30 Minuten auftretende Kontraktion definiert [39].

Vorzeitige Wehen sind das Ergebnis einer erhöhten Empfindlichkeit des Myometriums auf Stimulation. Die myometrale Ansprechbarkeit auf kontraktile Reize steigt im Schwangerschaftsverlauf an und ist bei der vorzeitigen Wehentätigkeit

unphysiologisch aktiviert. Die häufigsten Auslöser der vorzeitigen Wehen sind lokale oder systemische Infektionen, die einerseits direkt die Prostaglandin-Synthese in der Dezidua und den Eihäuten anregen. Darüber hinaus kommt es über eine Aktivierung immunkompetenter Zellen zu einer Zytokin-vermittelten Prostaglandin- und Kollagenase-Produktion. Ein wichtiger Faktor in diesem Kontext sind eine chronische maternale Belastung (physische oder psychische) oder fetale Stresssituationen, wie z. B. eine chronische Mangelversorgung des Fetus oder eine fetale Infektion [39]. Die Synthese des für die Geburtsauslösung zentralen plazentaren "Corticotropin-Releasing-Hormone" (CRH) wird vorzeitig aktiviert. Das CRH stimuliert die Prostaglandin-Synthese und hemmt gleichzeitig Enzyme, die an seinem Abbau beteiligt sind [16].

Die Zervixinsuffizienz definiert man als schmerzfreie Verkürzung der Zervix im zweiten Trimenon der Schwangerschaft ohne Wehentätigkeit. Allerdings ist eine klare Abgrenzung zwischen einer reinen Zervixinsuffizienz und einer Zervixverkürzung durch eine vorzeitige Wehentätigkeit nicht immer möglich [76].

Im deutschsprachigen Raum wird von Verkürzung der Zervix gesprochen, wenn ihre Länge ≤ 25 mm beträgt. Zu beachten ist, dass die amerikanische Literatur diese Grenze erst bei 15 mm ansetzt, was die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen erschwert.

Die transvaginale Sonographie der Cervix uteri wird als sichere Methode zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt angesehen, allerdings nur bei Hochrisikoschwangerschaften, wie z. B. bei einem Zustand nach einer Frühgeburt. Das Risiko der Frühgeburt ist umso höher, je früher die Verkürzung der Cervix uteri auftritt [36].

Eine Zervixinsuffizienz kann durch folgende Faktoren verursacht werden [76]:

- Intrauterine Infektion
- Verlust von Zervixgewebe als Folge einer Zervixoperation (z. B. Konisation)
- Traumatisierung der Zervix durch wiederholte Dilatation des Zervikalkanals bei Schwangerschaftsabbrüchen
- Verminderte Progesteron-Wirkung

Die vorzeitige Wehentätigkeit im Zusammenhang mit einer Zervixinsuffizienz bildet das Syndrom der drohenden Frühgeburt [65].

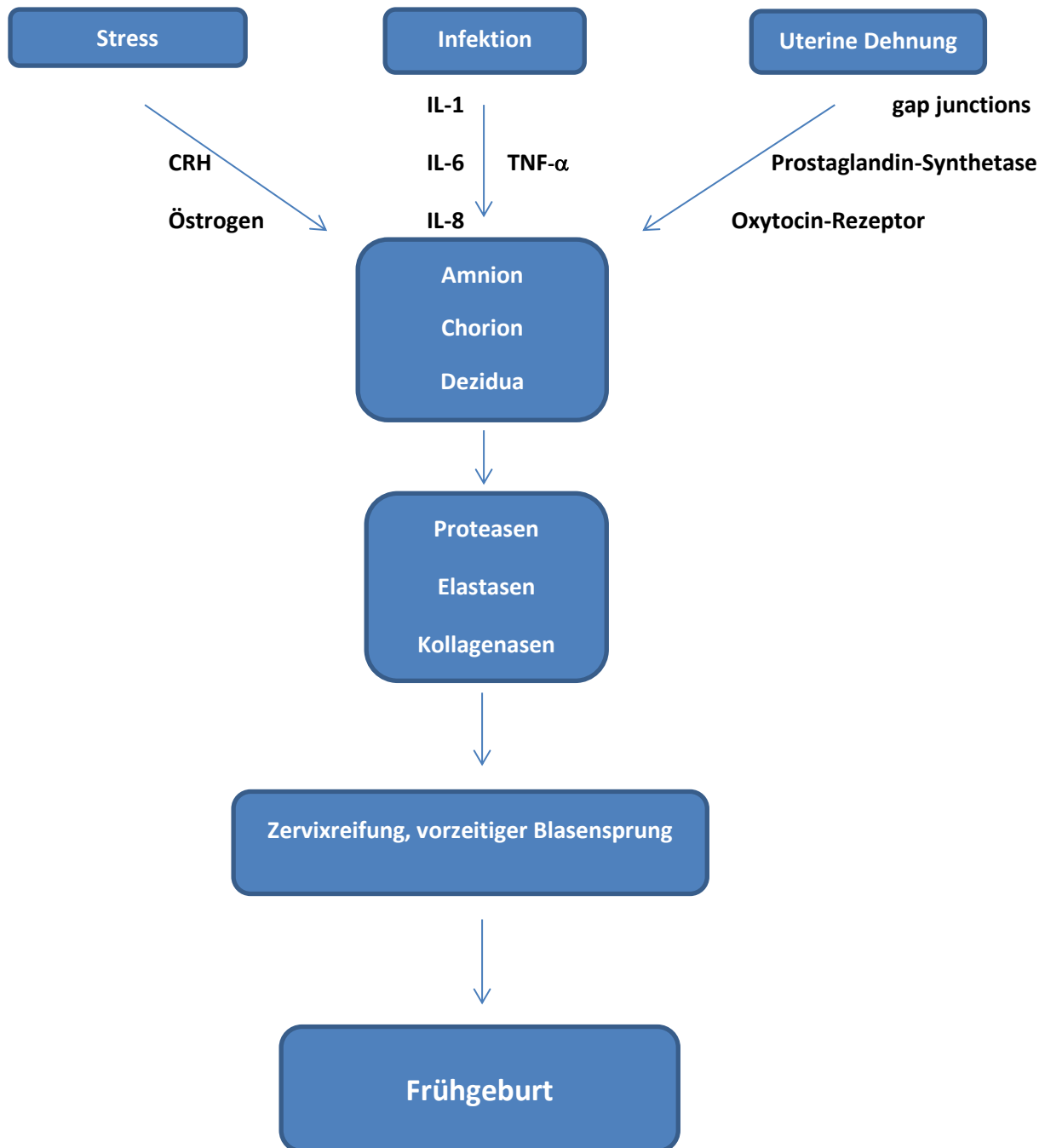


Abb. 2: Pathomechanismen der Frühgeburt [71]

(CRH = Corticotropin-Releasing-Hormone; IL = Interleukin; TNF- α = Tumornekrosefaktor- α)

2.4 Gestagene, Progesteron-Synthese

Gestagene sind Steroidhormone mit 21 C-Atomen. Die wichtigsten Gestagene sind Progesteron, Pregnenolon und Pregnandiol. Die Synthese von Progesteron erfolgt in den Granulosa-Lutein- und Theka-Lutein-Zellen des Gelbkörpers, der Plazenta und des Cortex der Nebennierenrinde. Während im ersten Trimenon der Schwangerschaft der Gelbkörper der Hauptproduzent des Progesterons ist, wird es im zweiten und dritten Trimenon überwiegend in der Plazenta produziert [37]. Die 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase wandelt Pregnenolon in Progesteron um. Im Blut wird Progesteron zu 80 % durch Albumine und zu 18 % durch Transcortin (engl. corticosteroid-binding globulin; CBG) gebunden. In der Leber wird Progesteron zu Pregnandiol metabolisiert. Nach einer Veresterung mit Glucuronsäure zu Pregnandiolglucuronid erfolgt die Ausscheidung mit dem Urin. Bei oraler Gabe wird natürliches Progesteron in der Leber metabolisiert, was das Fehlen eines biologischen Effektes erklärt. Aus diesem Grund haben sich in der Medizin die synthetischen Gestagene etabliert. Das 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat, ein Fettsäureester des natürlich vorkommenden Progesteronmetaboliten Hydroxyprogesteron, zeigt nach parenteraler Gabe eine protrahierte gestagene Wirkung, die weitgehend der des Progesterons entspricht. 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat besitzt eine dem natürlichen Progesteron vergleichbare, hohe Affinität zum Progesteron-Rezeptor und ist direkt ohne Metabolisierung wirksam [60].

2.5 Sicherheit der Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat

Wie mehrere Studien belegen, scheint die Therapie mit Progesteron im zweiten Trimester der Schwangerschaft keine ernsthaften Auswirkungen für die Mutter und den Fetus zu haben. Aktuell gibt es keine Hinweise auf eine mutagene oder kanzerogene Wirkung sowie auf ein teratogenes Potenzial. Kontrollierte prospektive Studien zeigten kein erhöhtes Missbildungsrisiko für die Neugeborenen [63, 70]. Eine Kohortenstudie von Michaelis et al. [57] mit über 13.000 Schwangeren ergab keinen Anhalt für eine erhöhte fetale Morbidität gegenüber der Kontrollgruppe. In Follow-up Studien mit Kindern, die intrauterin gegenüber 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat exponiert wurden, konnten bis zum vierten Lebensjahr keine schädlichen Langzeiteffekte beobachtet werden [61]. Auch zeigten männliche Adoleszenten nach

intrauteriner Therapie mit Hydroxyprogesteron keine psychologischen Auffälligkeiten [41].

Zu den möglichen Nebenwirkungen einer Hydroxyprogesteron-Therapie bei der Mutter gehören [67]:

- Schmerzhafte Injektion (sehr häufig)
- Allergische Hautreaktionen
- Mattigkeit, Schläfrigkeit, Müdigkeit
- Schwindelgefühl, Migräne-artige Kopfschmerzen
- Depressive Verstimmungen
- Spannungsgefühl oder Schmerzen in den Brüsten
- Übelkeit
- Leichter Blutdruckabfall
- Schwere anaphylaktische Reaktionen (selten < 1/10.000 Behandelten)

2.6 Die Rolle von Progesteron bei Frühgeburten

Progesteron wirkt auf Zellen, die einen Progesteron-Rezeptor (PR) exprimieren. Der menschliche PR ist Mitglied einer Superfamilie von nukleären Rezeptoren [49] und kommt in zwei Isoformen (PR-A und PR-B) vor; beide wurden sowohl im Amnion als auch im Chorion nachgewiesen [33, 59]. Progesteron gehört zu den für die Regulation der Uteruskontraktilität verantwortlichen Hormonen. Das Verhältnis zwischen PR-A und PR-B beeinflusst die Antwort des Myometriums auf Progesteron: Dominiert die Expression von PR-B, sistiert die Kontraktilität des Myometriums; eine bevorzugte Synthese von PR-A korreliert mit dem Einsetzen der Wehentätigkeit [37, 56].

Die koordinierte Aktivierung der Uterusmuskulatur ist mit Veränderungen des Bindegewebes assoziiert und führt zur Reifung und Dilatation der Zervix [18]. Die Grundlage uteriner Kontraktionen bilden Interaktionen zwischen den Muskelproteinen Myosin und Aktin. Kommt es zu einer Steigerung der intrazellulären Kalzium-Konzentration, bindet dieses an Calmodulin und aktiviert als Komplex die Myosin-Leichtketten-Kinase. Durch enzymatische Phosphorylierung der Myosin-Leichtkette

ist Myosin in der Lage an Aktin zu binden und unter nachfolgender Hydrolyse von Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat (ADP) zur Kontraktion der Muskelzelle zu führen [16, 48].

Progesteron ist für die Suppression des Kalzium-Calmodulin-Myosin-leichte-Ketten-Kinase Systems verantwortlich, reduziert den Fluss von Kalzium-Ionen und verändert das Ruhepotenzial der glatten Muskelzellen [23, 48]. Diese Eigenschaften unterdrücken gemeinsam die Aktivität der glatten Muskulatur.

Progesteron reduziert die Produktion von Interleukin-(IL)-6 in Chorionarterien [32]. IL-6, sowie einige andere Zytokine (IL-1, IL-10, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)) werden während der Schwangerschaft in der Plazenta, den intrauterinen Membranen und im Myometrium produziert [27, 20]. Hohe Konzentrationen des Zytokins in der Amnionflüssigkeit sowie im mütterlichen Serum haben einen positiven Voraussagewert für das Vorliegen eines Amnioninfektionssyndroms, dem Versagen tokolytischer Maßnahmen und einer daraus resultierenden nachfolgenden verfrühten Entbindung [35].

Progesteron gilt außerdem als ein Inhibitor der Prostaglandin- und Oxytocin-Rezeptoren [34], was ebenfalls zur Reduktion der Wehentätigkeit beitragen kann.

2.7 Perinatale Mortalität und Morbidität

Die aus der Frühgeburtlichkeit resultierenden Komplikationen sind Folgen der Unreife zahlreicher Organe, die auf ein extrauterines Leben noch nicht ausreichend vorbereitet sind. Daraus resultiert für Frühgeborene im Vergleich zu zeitgerecht Geborenen ein 40-fach erhöhtes Risiko in der neonatalen Periode zu sterben [17]. Trotz konstanten Fortschritten der pränatalen Medizin und Neonatologie beträgt die perinatale Mortalität in Deutschland 3,5 % [13].

Zu den neonatalen Folgen der Frühgeburtlichkeit gehören:

Atemnotsyndrom (engl. respiratory distress syndrome; RDS)

Das RDS resultiert aus dem Surfactantmangel, der Unreife des Atemzentrums und der Unterentwicklung der Atemhilfsmuskulatur. Ein Surfactantmangel verursacht einen Kollaps der Alveolen in der Expirationsphase und

vermindert dadurch die funktionelle residuale Kapazität (FRC) der Lunge, was die Ventilation beeinträchtigt [45].

Intra- und periventrikuläre Hämorrhagien

Eine fehlende Autoregulation des zerebralen Blutflusses und die Unreife der Gefäße gelten als Ursachen der perinatalen intra- und periventrikulären Hämorrhagien [54, 58]. Die bei Frühgeborenen häufigen Gerinnungsstörungen begünstigen die Ausbreitung eines Hämatoms [6]. Die Blutungen manifestieren sich meist bis zum dritten Lebenstag [46].

Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)

Bei einer PVL kommt es zu einer Schädigung der periventrikulären weißen Hirnsubstanz, in Form von fokalen, zystischen, nekrotischen Läsionen. Als Ursachen werden die Hypoxie, die Minderdurchblutung der betroffenen Hirnregionen und die Vulnerabilität der Prä-Oligodendrozyten vermutet. Die Koinzidenz einer Chorioamnionitis erhöht die Empfindlichkeit des unreifen Gehirns gegenüber intrauterinen Ischämiezuständen [69]. Die PVL tritt bei bis zu 5 % der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1.500 g auf. Bei sehr unreifen Neugeborenen erhöhen Zeichen einer fetalen Inflammation bzw. einer neonatalen Sepsis das Risiko für die Ausbildung einer PVL um den Faktor elf [47]. Bei einer PVL treten darüber hinaus vermehrt Zerebralparesen und kognitive Störungen auf [6].

Retinopathia prematurorum (engl. retinopathy of prematurity; ROP)

Die ROP ist ein Resultat der Unreife der retinalen Gefäße. Sie tritt überwiegend bei Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht auf, bei denen die zusätzliche Sauerstoffgabe während der Beatmung notwendig ist. Das normale Wachstum des retinalen Gefäßsystems erfordert ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Sauerstoff-Angebot und Sauerstoff-Verbrauch. Ein zu hoher Sauerstoffpartialdruck führt zu einem retinalen

Gefäßspasmus und zum Stillstand der Gefäßentwicklung. Die Retina entwickelt sich weiter und wird bei wieder normalen Sauerstoffpartialdrücken ungenügend versorgt. Es kommt zu Gefäßneubildungen, um diesen Mangel zu beheben [74].

Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Eine NEC tritt vor allem bei Frühgeborenen und sporadisch auch bei reifen Neugeborenen auf. Pathogenetisch wird die NEC durch die Hypoxie und Hypoperfusion des unreifen Darmes begünstigte Darmwandschädigung durch infektiöse Erreger hervorgerufen. Betroffen sind meistens das terminale Ileum und das Colon ascendens. Zu den Hauptrisikofaktoren gehören die Frühgeburtlichkeit und eine peripartale Asphyxie. Die NEC wird in drei klinische Stadien nach Bell geteilt [79]:

- Stadium I: klinische Symptome ohne eine radiologische Bestätigung
- Stadium II: klinische Symptome + radiologisch gesicherte Pneumatosis intestinalis
- Stadium III: wie Stadium II + Schocksymptomatik

Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

Der Ductus arteriosus Botalli stellt eine Verbindung zwischen dem Pulmonalarterienstamm und der Aorta descendens dar und dient pränatal als Kollaterale für die nicht ventilierte Lunge, so dass das in der Placenta mit Sauerstoff gesättigte Blut direkt in die Aorta fließt. Bei Frühgeborenen führt die erhöhte Sensibilität der Gefäße für Prostaglandine und eine verminderte Sensibilität für Sauerstoffsättigung zum unvollständigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli – es entsteht ein persistierender PDA. Der PDA verursacht eine hämodynamische Belastung des Lungenkreislaufs und des rechten Herzens. Die mögliche Konsequenz ist eine Herzinsuffizienz und ein Lungenödem. Die Behandlung erfolgt mit Inhibitoren der Prostaglandin-Synthese – vor allem mit Indomethacin. Beim Auftreten von Resistenzen oder bei Kontraindikationen wird eine chirurgische Therapie in Erwägung gezogen [38].

Infektionen

Frühgeborene haben ein erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zu reifen Neugeborenen. Das Risiko steigt mit Abnahme des Gestationsalters und ist besonders hoch unterhalb 32 SSW. Als Ursache gelten vor allem ein Amnioninfektionssyndrom und die gestörte Opsonisierung von Krankheitserregern als Folge des Mangels an mütterlichen Antikörpern. Erreger, die innerhalb der ersten drei bis vier Lebenstage zu einer Infektion führen, entstammen meist der mütterlichen Rektovaginalflora. Zu den am häufigsten auftretenden Erregern gehören β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, Klebsiellen, Enterokokken, Streptokokken anderer Gruppen sowie Anaerobier, insbesondere *Bacteroides fragilis* [45].

Neugeborenensepsis

Eine Sepsis gilt als eines der häufigsten und schwerwiegendsten Probleme von Frühgeborenen [50]. Das Defizit der Neugeborenen an endogenen Immunoglobulinen begünstigt die Infektion. In der Klinik wird zwischen einer frühen Form (Early-Onset, Eintritt innerhalb sieben Tagen post partum) und einer späten Form (Late-Onset) unterschieden [44]. Eine Frühgeburt vor 37 SSW ist ein Risikofaktor für die frühe Form der Neugeborenensepsis [73].

Icterus neonatorum und Hyperbilirubinämie

Frühgeborene sind hinsichtlich einer Bilirubin-Enzephalopathie besonders gefährdet. Im Vergleich zu reifen Neugeborenen sind die Albuminkonzentrationen bei Frühgeborenen deutlich erniedrigt. Zusätzliche Faktoren, wie eine erhöhte Fettsäurefreisetzung während einer Hypoglykämie und eine Hypothermie oder eine Azidose, beeinflussen die Bilirubin-Albumin-Bindung und begünstigen die Entstehung einer Hyperbilirubinämie. Eine erhöhte Permeabilität der Hirngefäße begünstigt den Übertritt des Bilirubins in die Hirnzellen. Aus diesen Gründen muss bei Frühgeborenen eine Phototherapie

schon bei niedrigeren Bilirubin-Konzentrationen als bei reifen Neugeborenen begonnen werden [45].

Apnoen

Apnoen resultieren als Folge der Unreife des Atemzentrums. Apnoen werden definiert als Atempausen von über 20 Sekunden Dauer, bzw. von über zehn Sekunden, wenn sie mit einem Sauerstoffsättigungsabfall oder einer Bradykardie assoziiert sind [6].

Temperaturregulationsstörungen

Die Thermogenese findet im braunen Fettgewebe infolge einer Sauerstoff-abhängigen Oxidation von Fettsäuren statt. Bei Frühgeborenen ist das subkutane Fettgewebe noch nicht vollständig entwickelt. Die Wärmeproduktion wird dadurch beeinträchtigt und kann zu einer Hypothermie führen [15].

Trinkschwäche

Eine Trinkschwäche resultiert aus einem fehlenden bzw. abgeschwächten Saug- und Schluckreflex, was vor allem bei unreifen Neugeborenen der Fall ist [53].

Langzeitfolgen der Frühgeburtlichkeit

Die mögliche Langzeitfolgen einer Frühgeburt sind eine Verzögerung der geistigen Entwicklung, Einschränkungen des Visus und des Hörens, Zerebralparesen, Lernschwächen, ein Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom und andere Verhaltensauffälligkeiten. Besonders hoch ist die perinatale Morbidität und Mortalität wenn die Geburt vor 32 SSW stattgefunden hat, was in Europa etwa 1–1,5 % aller Neugeborenen betrifft [64].

3 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist die Klärung der Frage, ob die Anwendung des 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproats im Rahmen der Therapie des Syndroms der drohenden Frühgeburt zur Reduktion der Frühgeburtslichkeit führen kann.

Die Arbeit soll außerdem analysieren, ob diese Therapie die neonatale Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen reduziert hat.

Die Darstellung der Ergebnisse dient zum einen der Qualitätskontrolle in der eigenen Abteilung, zum anderen können die Ergebnisse mit denen anderer nationaler und internationaler Studien verglichen werden.

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv und Datenquellen

Diese retrospektiv kontrollierte Studie wurde in der Frauenklinik des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg durchgeführt.

Das Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg ist ein Akademisches Lehrkrankenhaus der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. Es handelt sich um ein onkologisches Schwerpunktkrankenhaus der Erstversorgung mit über 1.000 Betten in 26 Fachkliniken bzw. Fachabteilungen an den Standorten Neubrandenburg, Altentreptow und Malchin. Die Frauenklinik verfügt über 75 Betten und bildet zusammen mit der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin ein Perinatalzentrum Level I.

In die Studie wurden die Patientinnen eingeschlossen, die in den Jahren 2007–2010 wegen drohender Frühgeburt behandelt wurden. Die drohende Frühgeburt wurde als vorzeitige Wehentätigkeit und/oder Zervixinsuffizienz definiert. Bei der Zervixinsuffizienz handelte es sich um eine sonographisch festgestellte Zervixlänge von ≤ 25 mm.

Die Behandlungsfälle wurden anhand der ICD-(International Statistical Classification of Diseases)-10-Kodierungen in der elektronischen Datenbank des Klinikums identifiziert. Es wurden folgende Codes als Suchkriterien angewendet:

1. O34.30 Betreuung der Mutter bei vaginalsonographisch dokumentierter Zervixlänge < 10 mm oder Trichterbildung
2. O34.31 Betreuung der Mutter bei Fruchtblasenprolaps
3. O34.38 Betreuung der Mutter bei sonstiger Zervixinsuffizienz
4. O34.39 Betreuung der Mutter bei Zervixinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
5. O60.1 vorzeitige Wehen ohne Entbindung
6. O60.2 vorzeitige Wehen mit vorzeitiger Entbindung
7. O60.3 vorzeitige Wehen mit termingerechter Entbindung

Die Datenerfassung und die Ausleihe der Akten aus dem Archiv wurden durch die Geschäftsführung des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg genehmigt.

Es wurde eine Liste der Behandlungsfälle erstellt, die Name, Vorname, Behandlungsfallnummer und Geburtsdatum beinhaltete. Die Liste bestand aus insgesamt 505 Behandlungsfällen.

Patientinnen mit folgenden Ausschlusskriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen:

1. Gestationsalter bei Aufnahme ≥ 34 SSW
2. Vorzeitiger Blasensprung
3. Therapie mit Cerclage
4. Placenta praevia
5. Präeklampsie
6. HELLP-Syndrom
7. Schwangerschaftscholestase
8. Arterieller Hypertonus
9. Diabetes mellitus
10. Hypothyreose
11. Antiphospholipid-Syndrom
12. Fetale Anomalien in der Feinsonographie
13. Alkohol- oder Drogenabusus der Mutter

Nach Analyse der Aktenlage konnten insgesamt 155 Patientinnen und deren 183 Kinder in die Studie eingeschlossen werden (siehe Abb. 3).

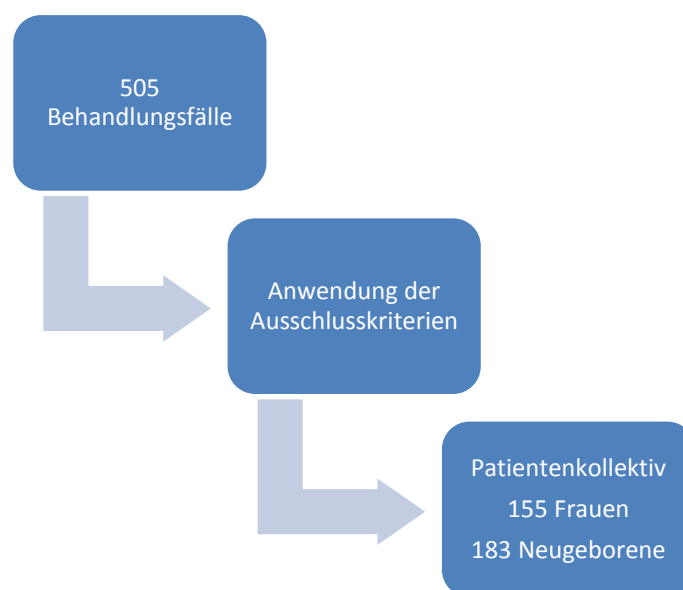


Abb. 3: Selektion des Patientenkollektivs

Die 75 Frauen, die in den Jahren 2009 und 2010 laut Therapieschema der Klinik (siehe Kapitel 4.2) mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat behandelt worden waren, bildeten die Progesterongruppe. Ein historisches Vergleichskollektiv aus den Jahren 2007–2008 bestand aus 80 Frauen. Diese Frauen waren nach einem analogen Therapieregime ohne Progesteron behandelt worden; in der vorliegenden Studie bildeten sie die Referenzgruppe (siehe Abb. 4).

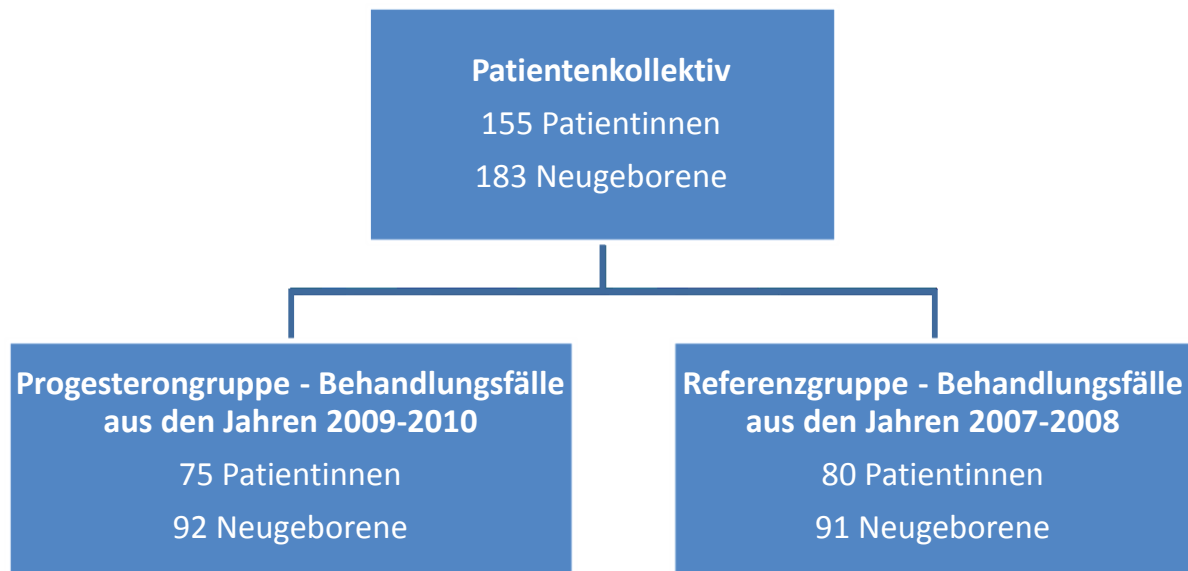


Abb. 4: Verteilung der Progesterongruppe und Referenzgruppe

Die Patientinnen der Progesterongruppe wurden einmal wöchentlich mit 250 mg 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat i. m. behandelt (siehe Kapitel 4.2). Das Präparat wurde von der Firma Jenapharm bezogen.

Die Therapieaufklärung wurde als ein Bestandteil des Therapieschemas der Klinik in mündlicher Form durchgeführt.

Die Krankenakten der 155 Patientinnen wurden dem Archiv des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg entnommen. Folgende Daten wurden notiert:

- Alter der Patientin
- Ausgangsgewicht
- Körpergröße
- BMI
- Schwangerschaftsalter bei Aufnahme

- Geburtshilfliche Anamnese: Parität, Entbindungsmodi der vorherigen Geburten, Zustand nach Abort/Frühgeburt
- Nikotinabusus
- Anwendung der Tokolytika während der stationären Behandlung
- Durchführung der Lungenreife
- Auffälligkeiten des pH-Wertes der Scheide
- Ergebnisse der Zervixabstriche
- Schwangerschaftsalter bei der Geburt
- Entbindungsmodus

Darüber hinaus wurde auch die perinatale Morbidität und Mortalität aller Neugeborenen der Patientinnen aus oben genannten Gruppen analysiert. Sechs Frauen aus dem Patientenkollektiv, die nach dem Erreichen des Gestationsalters von mindestens 34 SSW entlassen wurden, entschieden sich für eine Entbindung in anderen Krankenhäusern. In diesen Fällen wurden die Geburtsberichte sowie pädiatrische Epikrisen auf Anfrage zugeschickt. Es handelte sich um folgende Kliniken:

- Krankenhaus Mecklenburg-Strelitz (fünf Fälle)
- AMEOS Diakonie-Klinikum Ueckermünde (ein Fall)

Anhand der Geburtsbögen wurden folgende Parameter untersucht:

- APGAR-Wert in der ersten, fünften und zehnten Lebensminute
- pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie
- Basenabweichung (Base Excess, BE) des Blutes aus der Nabelschnurarterie
- Geburtsgewicht

Da zu dem Patientenkollektiv 28 Frauen mit Geminigravidität gehörten, betrug die Zahl der untersuchten Neugeborenen 183; 92 in der Progesterongruppe und 91 in der Referenzgruppe.

Anschließend wurde die Morbidität der Neugeborenen aus beiden Gruppen untersucht. Ein Kind aus der Progesterongruppe verstarb am zweiten Tag post partum, so dass bei der Analyse der neonatalen Morbidität 182 Kinder (91 in jeder Gruppe) berücksichtigt wurden. Die Informationen über den weiteren

Behandlungsverlauf der Neugeborenen gingen aus den kinderärztlichen Epikrisen hervor.

Die der Studie zugrunde liegende Datensammlung erlaubte auch die Analyse bestimmter Subgruppen. So wurden die Anteile der Frühgeburten vor 37 SSW ohne Mehrlingsgeburten (Progesteronsubgruppe: 62 Frauen; Referenzsubgruppe 71; siehe Kapitel 5.3.6) und bei Patientinnen mit einer vorausgegangenen Frühgeburt (Progesteronsubgruppe: 9 Frauen; Referenzsubgruppe 18; siehe Kapitel 5.3.7) getrennt analysiert.

Im Weiteren erfolgte die Analyse der der Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen, die zwischen 24 und 27 SSW (168–195 Gestationstage) stationär aufgenommen wurden (siehe Kapitel 5.3.8). Die Progesteronsubgruppe enthielt 34 und die Referenzsubgruppe 21 Patientinnen.

4.2 Behandlungsschema der drohenden Frühgeburt

Die Therapie der drohenden Frühgeburt in der Frauenklinik des Dietrich-Bonhoeffer Klinikums Neubrandenburg richtete sich nach dem Gestationsalter der Patientin.

Eine drohende Frühgeburt im Gestationsalter von 24 SSW bis zum Ende von 33 SSW wurde mit folgenden Maßnahmen behandelt:

- **Lungenreife** mit Betamethason (Celestan®) 2 x 12 mg i. m. im Abstand von 24 Stunden
- **Tokolyse** beim Auftreten von spontanen, schmerzhaften, palpablen, länger als 30 Sekunden dauernden Kontraktionen, die häufiger als dreimal pro 30 Minuten auftreten, und einer Verkürzung der Zervixlänge ≤ 25 mm und/oder Muttermunderweiterung
 - Als Standard gilt eine Partusisten-Tokolyse:
 - 4 Amp. Partusisten + 460 ml Glukose 5 % oder 0,9 % NaCl:
Initial 30 ml/Stunde (maximal 45 ml/Stunde), Erhaltungsdosis 15–25 ml/Stunde, bei Tachykardie Reduktion der Dosis und Beloc Zok 100 mg max. 2 x 1/Tag
 - Alternativ wird bei Geminigravidität, Präeklampsie, Thyreotoxikose, Glaukom, Gestationsdiabetes eine Atosiban-Tokolyse angewendet.

- 1. Stufe: Bolusgabe von 6,75 mg i. v. über eine Minute
- 2. Stufe: 1 Amp. Atosiban + 45 ml NaCl: 24 ml/Stunde für drei Stunden
- 3. Stufe: 1 Amp. Atosiban + 45 ml NaCl: 8 ml/Stunde bis zu 48 Stunden
- Bei weiterhin persistierender Wehentätigkeit im Anschluss an die Tokolyse Spiropent oral, initial 3 x 1/2 Tabl./Tag, Dosissteigerung möglich
- Bei einem pH-Wert der Scheide $\geq 4,7$ und Wehentätigkeit **Antibiose** mit:
 - Cefuroxim 3 x 1,5 g und Clarithromycin 2 x 500 mg i. v. für 24 Stunden
 - im Anschluss Cefuroxim 3 x 500 mg und Clarithromycin 2 x 500 mg oral
 - Vagiflor 1 x 1 Tabl. zur Nacht
 - ggf. Modifikation nach Erhalt der Abstrichergebnisse (es werden routinemäßig Zervixabstriche auf Erreger und Resistenzen, Ureaplasmen/Mycoplasmen und Chlamydien durchgeführt)
- **Magnesiocard**: 6 Tabletten á 2,5 mmol/Tag
- **17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat 250 mg i. m. 1 x wöchentlich bis 34 SSW** – regelmäßige Anwendung in der Klinik vom Januar 2009 bis Dezember 2010
- **Bettruhe**
- **Thrombose-Prophylaxe**: Clexane 20 mg/Tag s. c., Anti-Thrombose-Strümpfe
- **Supplementation von Kalzium** (1 Brausetablette á 500 mg/Tag) **und Cholecalciferol** (Vitamin D₃) 1 Tablette á 1000 IE/Tag als Prophylaxe der Heparin-bedingten Osteoporose
- **Psychosomatische Betreuung** durch eine Psychologin, bei Wunsch der Patientin auch eine Ergotherapie

Drohte eine Frühgeburt vor der Vollendung von 24 SSW wurden keine Tokolyse und Lungenreife durchgeführt, ebenso nach 34 SSW.

Die Frauen der Referenzgruppen wurden nach einem analogen Therapieregime ohne Progesteron-Therapie behandelt.

4.3 Statistische Datenauswertung

Die aus der Patientenakte erhobenen Daten wurden mit dem Microsoft Excel Programm gespeichert. Danach wurden die Daten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS® Version 9.0 (Statistical Package for Social Sciences) für Windows ausgewertet.

Die Analyse der Verteilung der Stichproben wurde mit dem Shapiro-Wilk Test durchgeführt. Für die normalverteilten Stichproben erfolgte im Weiteren die Berechnung des arithmetischen Durchschnittes (Mittelwert, \bar{x}) und der Standardabweichung (engl. standard deviation, SD), für die nicht-normalverteilten Stichproben wurde der Median berechnet.

Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen stetigen Variablen erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney Tests. Variablen der Normalverteilung wurden mit Hilfe des Z-Tests verglichen. Die Häufigkeit der Kategorien der qualitativen Variablen der unabhängigen Gruppen wurde mit dem Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur analysiert. Die Signifikanzanalyse der Subgruppen mit geringer Fallzahl wurde mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt.

Für die Annahme einer statistischen Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ gefordert.

4.4 Literatursuche

Die systematische Literaturrecherche erfolgte mittels der PubMed-Datenbank. Als Suchkriterien wurden die Wörter „preterm“ und „progesterone“ eingegeben, der Suchvorgang umfasste den Zeitraum von Januar 2001 bis April 2012 und beinhaltete die Veröffentlichungen in englischer und deutscher Sprache. Auf diese Weise wurden insgesamt 453 Publikationen gefunden und analysiert. Wegen der Vielfalt an englischen Synonymen für das Wort „Geburt“ (engl.: birth, labor, delivery) wurde auf diese Bezeichnungen bei dem Suchvorgang mit Absicht verzichtet, um eine Einschränkung in den Suchergebnissen zu vermeiden.

4.5 Textverarbeitung

Die Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft Word, die Graphiken und Tabellen wurden mit Microsoft Excel erstellt.

5 Ergebnisse

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Progesterongruppe umfasste die Daten von 75 Frauen und ihren 92 Kindern. Die Referenzgruppe bestand aus den Daten von 80 Frauen und ihren 91 Kindern.

5.1 Patientencharakteristik

5.1.1 Patientenalter

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen in der Progesterongruppe betrug 26,7 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 5,6$ Jahren (siehe Abb. 5). Die jüngste Patientin in dieser Gruppe war 15 und die älteste 41 Jahre alt. In der Referenzgruppe waren die Patientinnen durchschnittlich 27,5 Jahre alt (SD $\pm 5,1$ Jahre) bei einer Spannweite von 19 bis 40 Jahren. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,28$; Mann-Whitney Test).

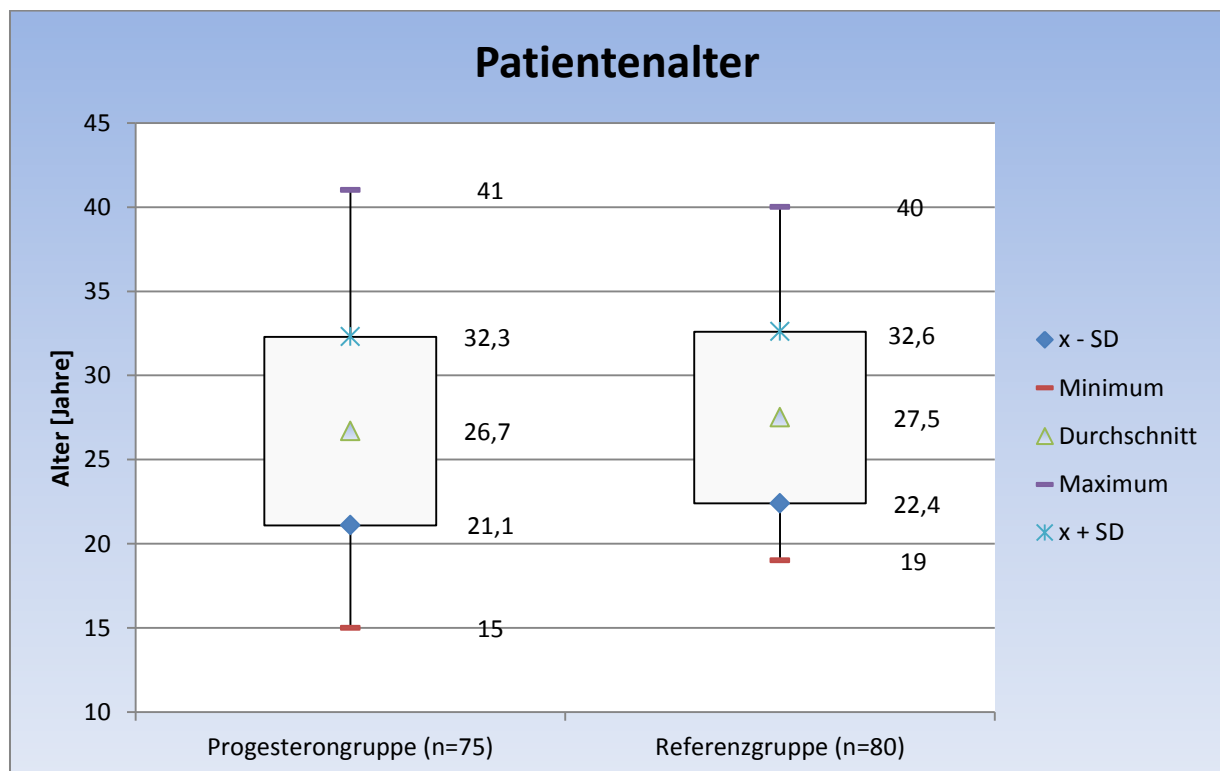


Abb. 5: Patientenalter

5.1.2 Schwangerschaftsalter bei der Aufnahme in die Klinik

In der Progesterongruppe betrug das durchschnittliche Gestationsalter bei der stationären Aufnahme $200,3 \pm 20,9$ Gestationstage, die Spannweite lag zwischen 168 und 235 Tagen (siehe Abb. 6).

In der Referenzgruppe betrug das Gestationsalter bei der Aufnahme $205,2 \pm 20,9$ Gestationstage, die Spannweite lag zwischen 168 und 237 Tagen.

Der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Schwangerschaftsalters bei stationärer Aufnahme wies keine statistische Signifikanz auf ($p = 0,17$; Mann-Whitney Test).

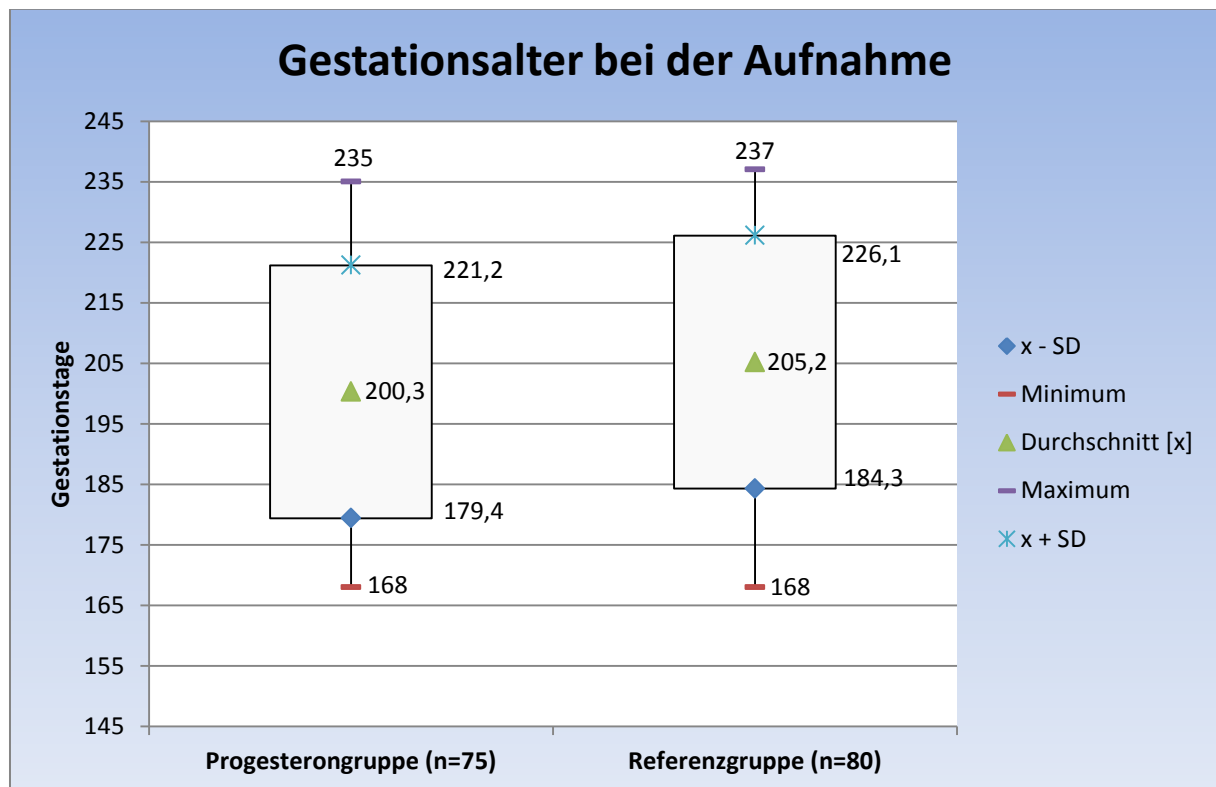


Abb. 6: Gestationsalter bei der Aufnahme in die Klinik

5.1.3 Zervixlänge bei der Aufnahme in die Klinik

Der Median der sonographisch gemessenen Zervixlänge bei stationärer Aufnahme lag in der Progesterongruppe bei 17 mm, in der Referenzgruppe bei 19 mm. Der Unterschied hatte keine statistische Signifikanz ($p = 0,16$; Mann-Whitney Test). In beiden Gruppen betrug das Minimum 5 mm und das Maximum 25 mm (siehe Abb. 7).

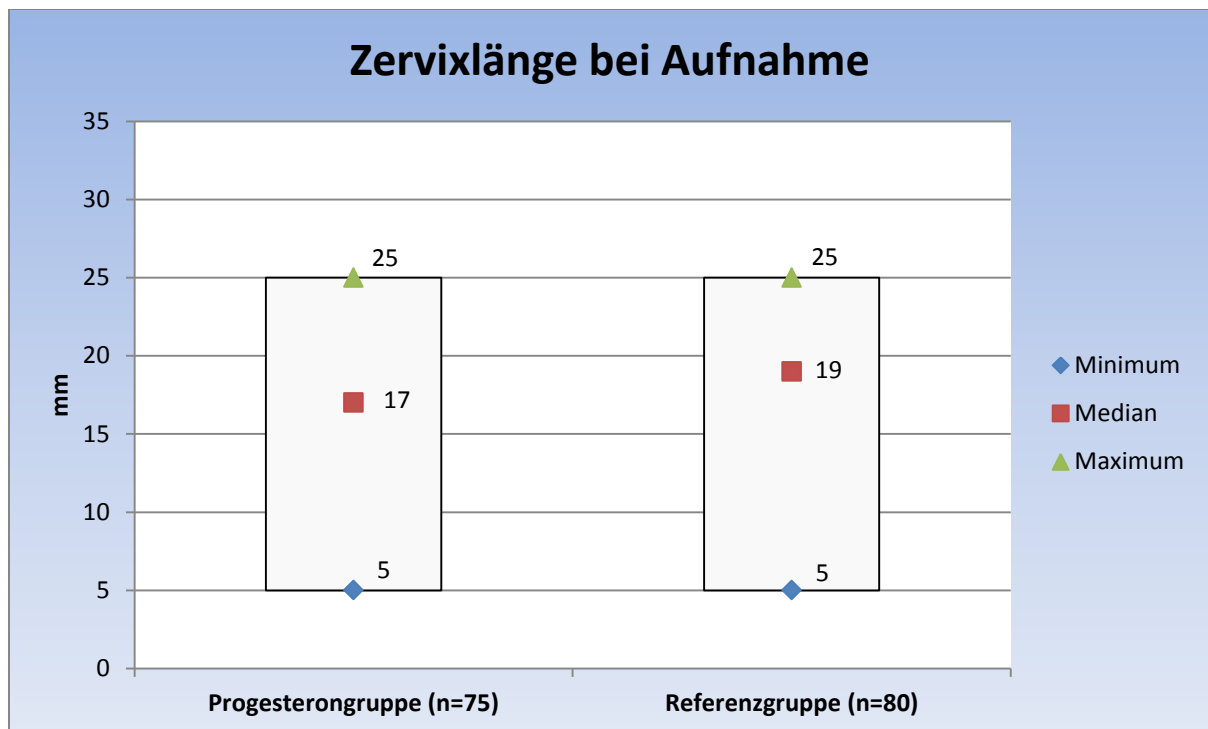


Abb. 7: Zervixlänge bei der Aufnahme in die Klinik

5.1.4 Körpergewicht

Der Median des Körpergewichts der Patientinnen der Progesterongruppe betrug 74 kg, bei einer Spannweite von 52 bis 125 kg (siehe Abb. 8). In der Referenzgruppe lag der Median bei 70,5 kg bei einer Spannweite von 51 bis 137 kg. Hinsichtlich des Körpergewichts bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,30$; Mann-Whitney Test).

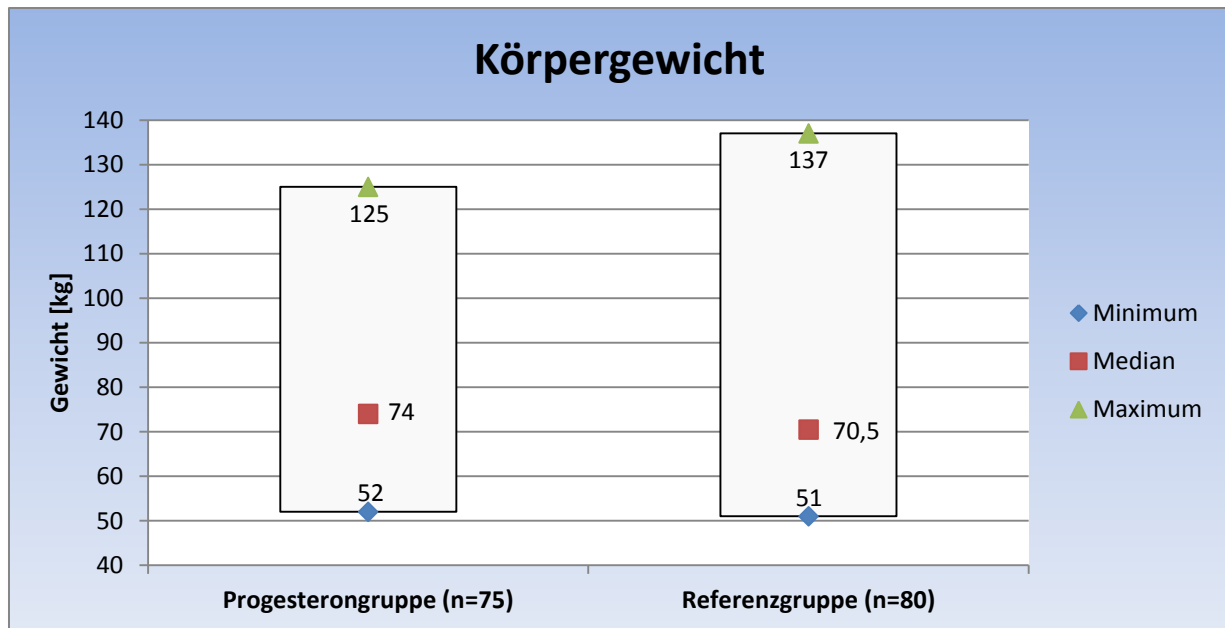


Abb. 8: Körpergewicht

5.1.5 Body-Mass-Index

Der BMI der Frauen in der Progesterongruppe lag im Bereich zwischen 20,8 und 45,9, der Median betrug 27,1. Ähnliche Werte konnten in der Referenzgruppe detektiert werden (Spannweite 21,0–47,4, Median 25,7, siehe Abb. 9). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,36$; Mann-Whitney Test).

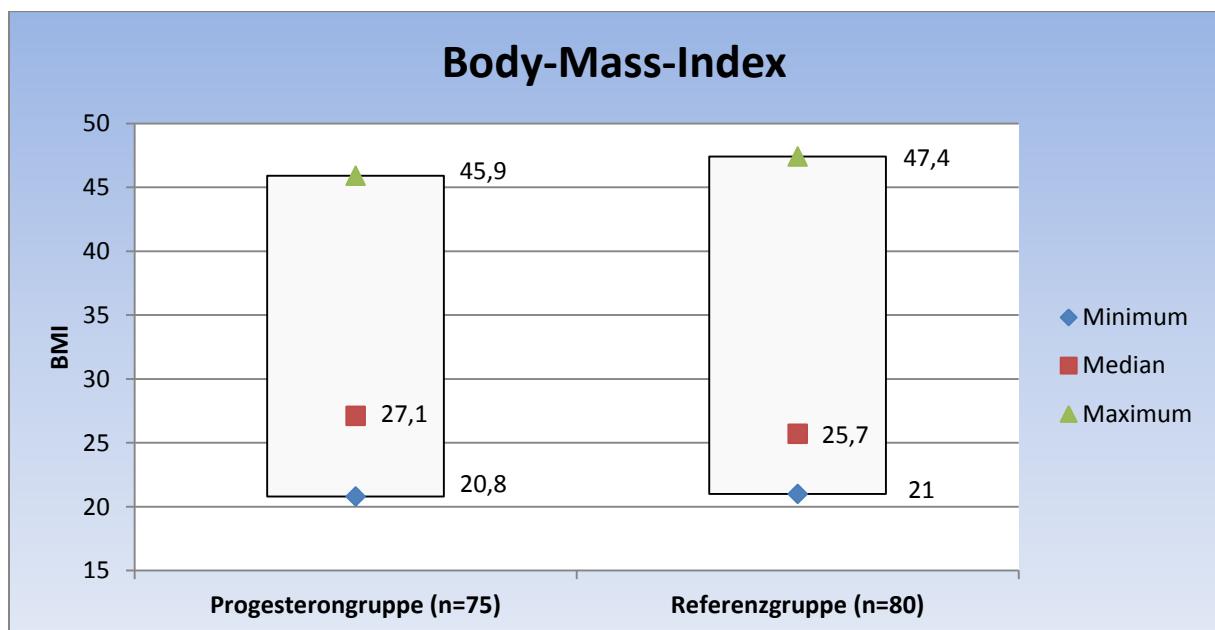


Abb. 9: Body-Mass-Index

5.1.6 Körpergröße

Die Körpergröße in der Progesterongruppe betrug im Durchschnitt $166,6 \pm 6,1$ cm, das Minimum lag bei 150 cm und das Maximum bei 182 cm (siehe Abb. 10).

In der Referenzgruppe wurde eine durchschnittliche Körpergröße von $166,1 \pm 6,2$ cm detektiert, das Minimum lag bei 152 cm und das Maximum bei 180 cm.

Die Körpergröße in den beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,61$; Z-Test).

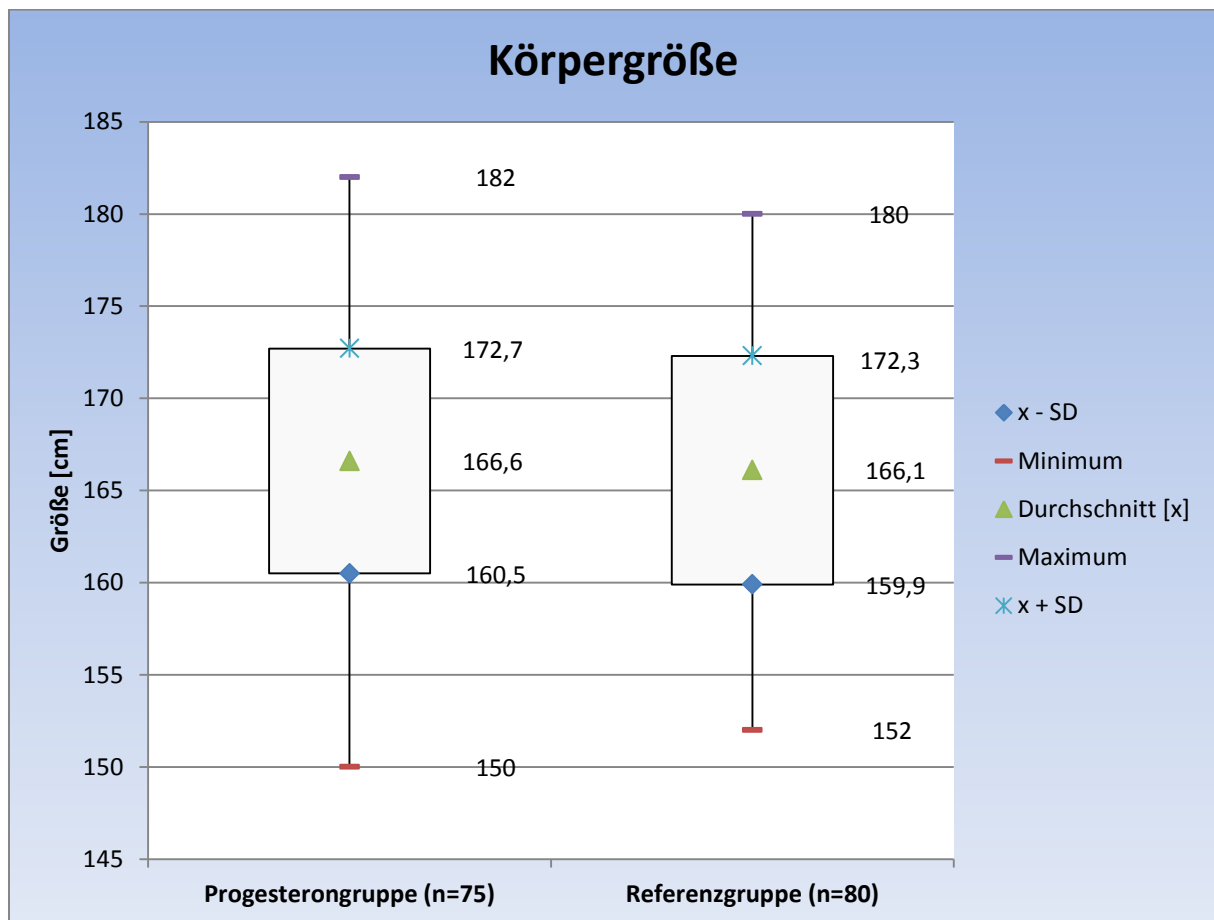


Abb. 10: Körpergröße

5.1.7 Nikotinabusus

Der Anteil der Raucherinnen in der Progesterongruppe betrug 18,7 % (14/75 Frauen), in der Referenzgruppe lag der Anteil bei 23,8 % (19/80 Frauen, siehe Abb. 11). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,56$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

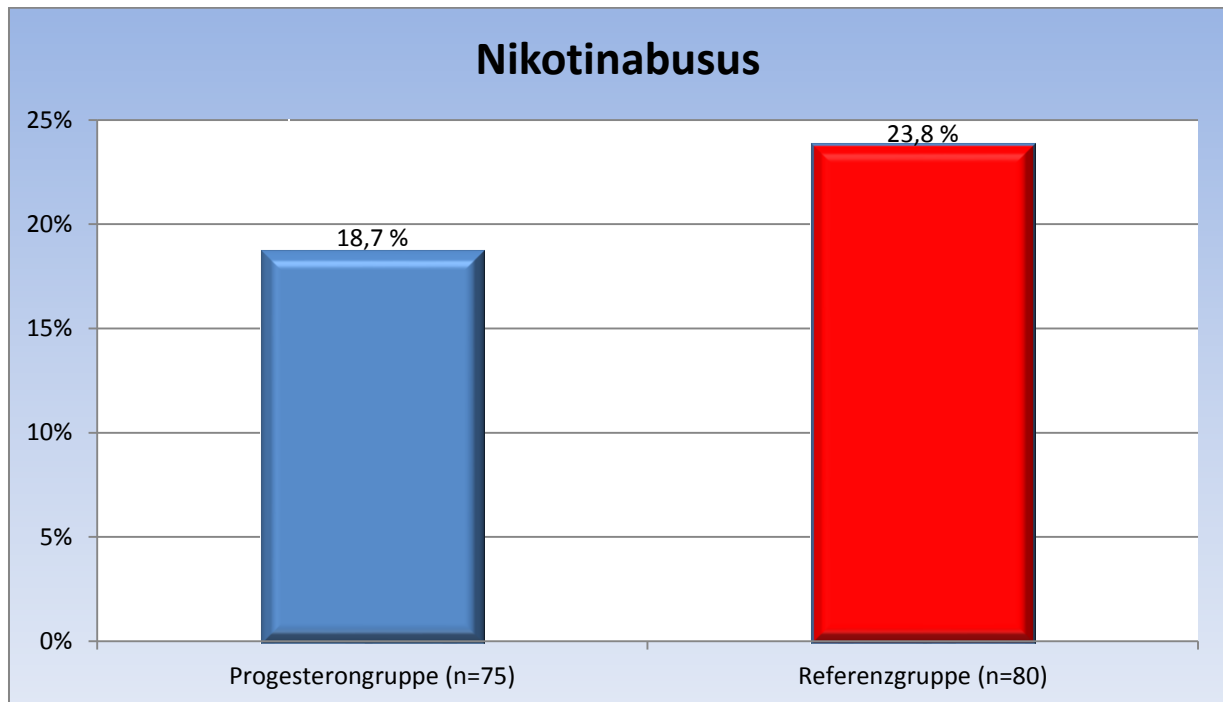


Abb. 11: Nikotinabusus

5.1.8 pH-Wert der Scheide

Bei 45,3 % der Frauen der Progesterongruppe wurde ein auffälliger (pH-Wert $\geq 4,7$) pH-Wert in der Scheide festgestellt und als Folge eine Antibiose mit Cefuroxim und Clarithromycin (siehe Kapitel 4.2) durchgeführt. In der Referenzgruppe war der pH-Wert in 41,2 % der Fälle auffällig, auch diese Patientinnen wurden mit einem identischen Therapieregime antibiotisch behandelt (siehe Abb. 12). Der Unterschied in der Prävalenz der pH-Auffälligkeit in beiden Gruppen hatte keine statistische Signifikanz ($p = 0,13$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

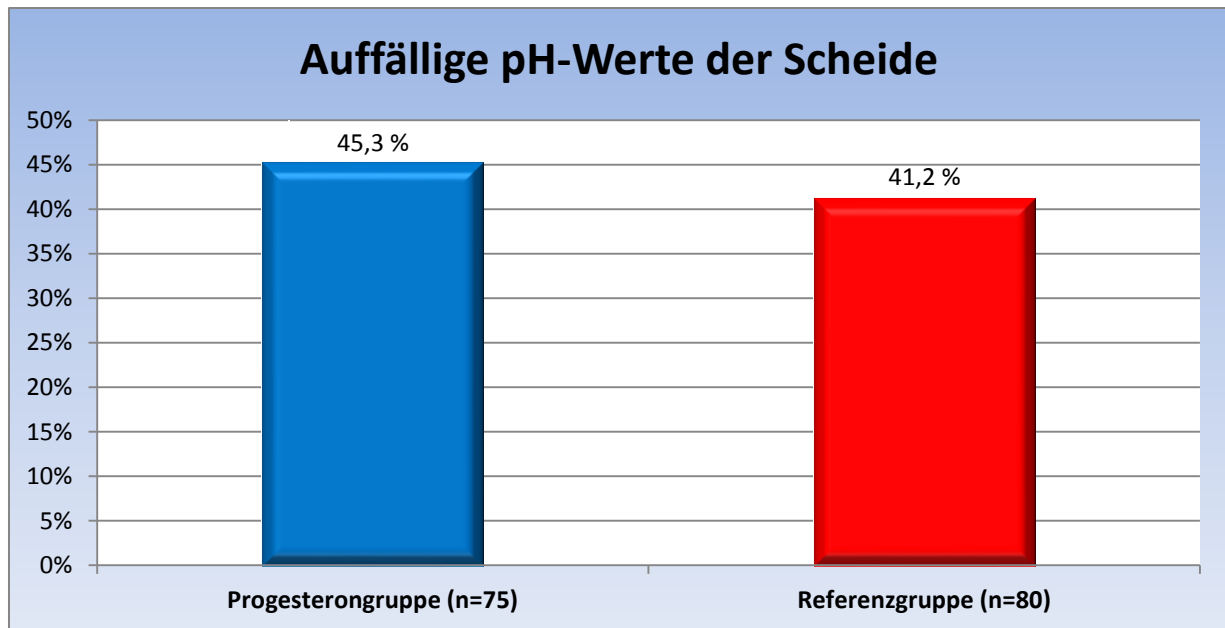


Abb. 12: pH-Wert der Scheide

5.1.9 Zervixabstrich

Bei 46,7 % der Frauen (35 Fälle) aus der Progesterongruppe waren die bei der Aufnahme entnommenen Zervixabstriche positiv (siehe Abb. 13). In der Referenzgruppe lag der Anteil der positiven Zervixabstriche bei 27,5 % (22 Fälle). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant ($p = 0,02$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

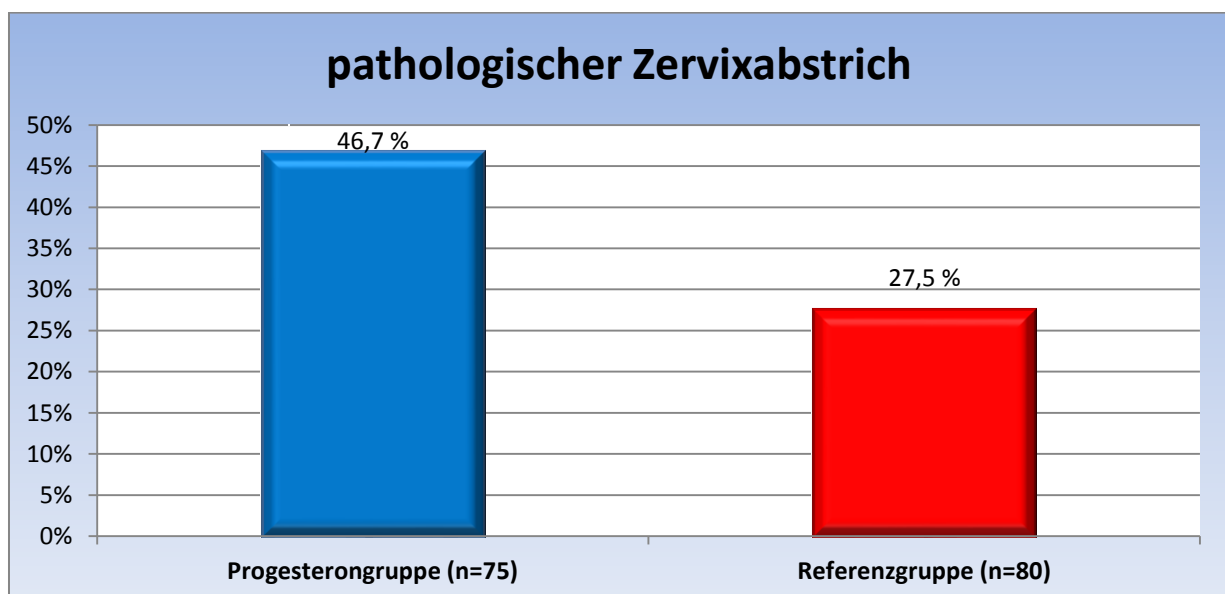


Abb. 13: Zervixabstriche

Die mikrobiologische Ergebnisse der Zervixabstriche sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tab. 1 Nachgewiesene Erreger in den Zervixabstrichen

Erreger	Progesterongruppe [Anzahl der Fälle]	Referenzgruppe [Anzahl der Fälle]
Escherichia coli	7	9
β-hämolysierende Streptokokken	2	1
Ureaplasma urealyticum	7	2
Gardnerella vaginalis	7	1
Chlamydia trachomatis	1	1
Enterococcus faecalis	4	2
Proteus mirabilis	2	0
Bacteroides fragilis	2	1
Candida albicans	3	5

5.1.10 Induktion der Lungenreife

Die Induktion der Lungenreife mit zwei Gaben von Betamethason (12 mg i. m.) wurde bei 96,0 % der Patientinnen der Progesterongruppe und bei 91,3 % der Patientinnen der Referenzgruppe durchgeführt (siehe Abb. 14). Die Anteile waren statistisch nicht signifikant verschieden ($p = 0,38$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

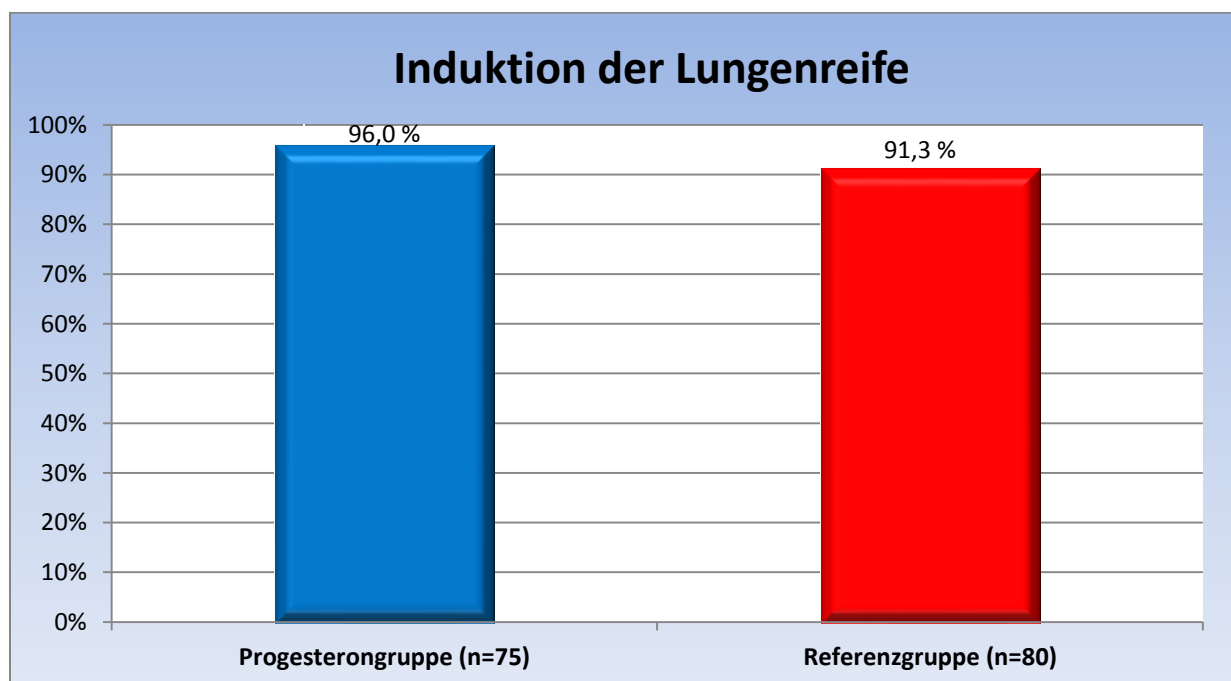


Abb. 14: Induktion der Lungenreife

5.1.11 Tokolyse

In der Progesterongruppe war in 66,7 % der Fälle eine intravenöse Tokolyse erforderlich. In der Referenzgruppe betrug der Anteil 58,8 % (siehe Abb. 15). Hinsichtlich der Häufigkeit einer Tokolyse bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,39$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

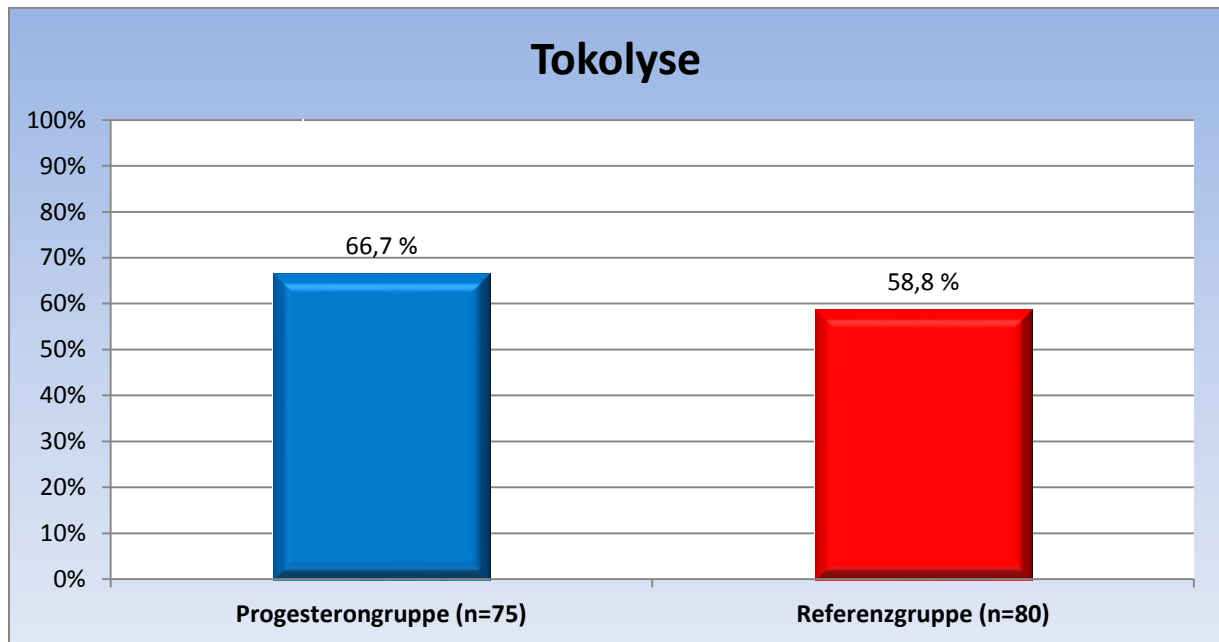


Abb. 15: Rate der durchgeführten Tokolysen

5.1.12 Entbindungsmodus

In der Progesterongruppe entbanden 61,3 % der Patientinnen spontan, bei 38,7 % erfolgte eine Sectio caesarea (siehe Abb. 16 und Abb. 17). Die Rate an Spontangeburt in der Referenzgruppe lag bei 62,5 %, die Sectiorate bei 37,5 %. Vaginal operative Entbindungen kamen in dem Patientenkollektiv nicht vor. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Sectiorate zwischen beiden Gruppen festgestellt ($p = 0,99$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

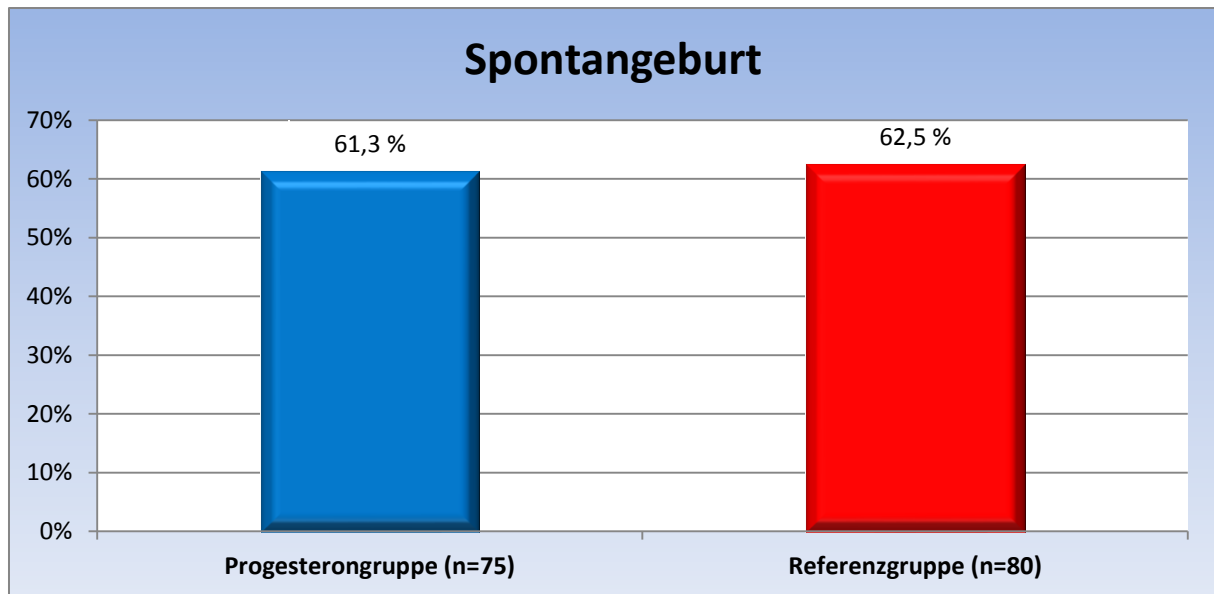


Abb. 16: Anteil der Spontangeburt

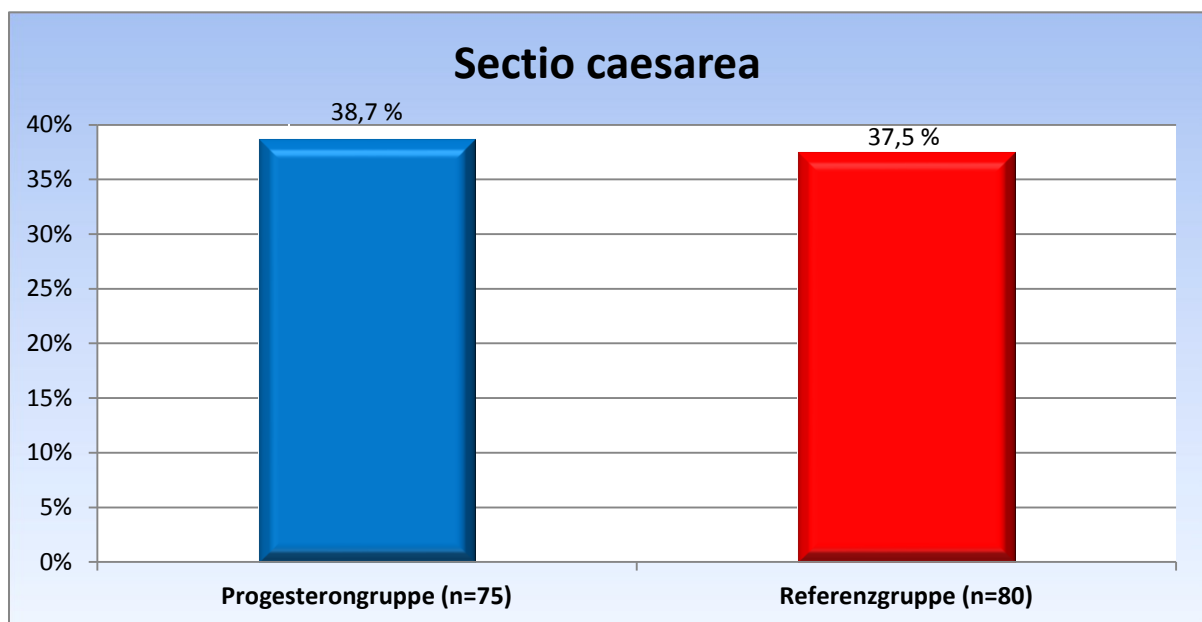


Abb. 17: Anteil der Sectio caesarea

5.1.13 Geburtshilfliche Anamnese

In der Progesterongruppe betrug der Anteil der Nullipara 61,3 %, in der Referenzgruppe 53,2 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,34$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

Die Parität der Patientinnen in beiden Gruppen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2 Vergleich der Parität der Patientinnen in den beiden untersuchten Gruppen

Parität	Progesterongruppe (n=75)	Referenzgruppe (n=80)
0	61,3 % (46)	53,2 % (42)
1	25,3 % (19)	27,5 % (22)
2	9,3 % (7)	11,4 % (9)
3	1,3 % (1)	2,5 % (2)
4	1,3 % (1)	5,1 % (4)
5	1,3 % (1)	1,3 % (1)

Es bestand kein signifikanter Unterschied im Anteil der Frauen mit einer vorausgegangenen Frühgeburt in den beiden Gruppen (siehe Abb. 18). Eine Frühgeburt in der Anamnese hatten 12,0 % der Frauen in der Progesterongruppe und 22,6 % der Patientinnen in der Referenzgruppe ($p = 0,13$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

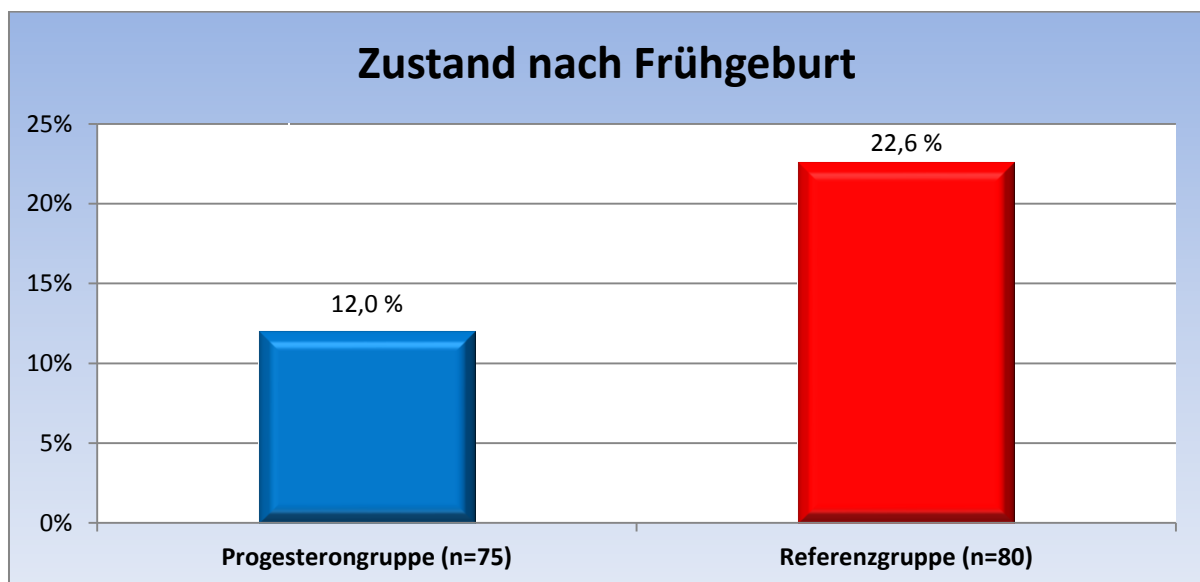


Abb. 18: Anteil der Patientinnen mit vorausgegangener Frühgeburt

Ein Zustand nach Abort in der Anamnese trat bei 21,3 % der Patientinnen in der Progesterongruppe und bei 25,0 % in der Referenzgruppe auf (siehe Abb. 19). Auch in diesem Fall war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,73$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

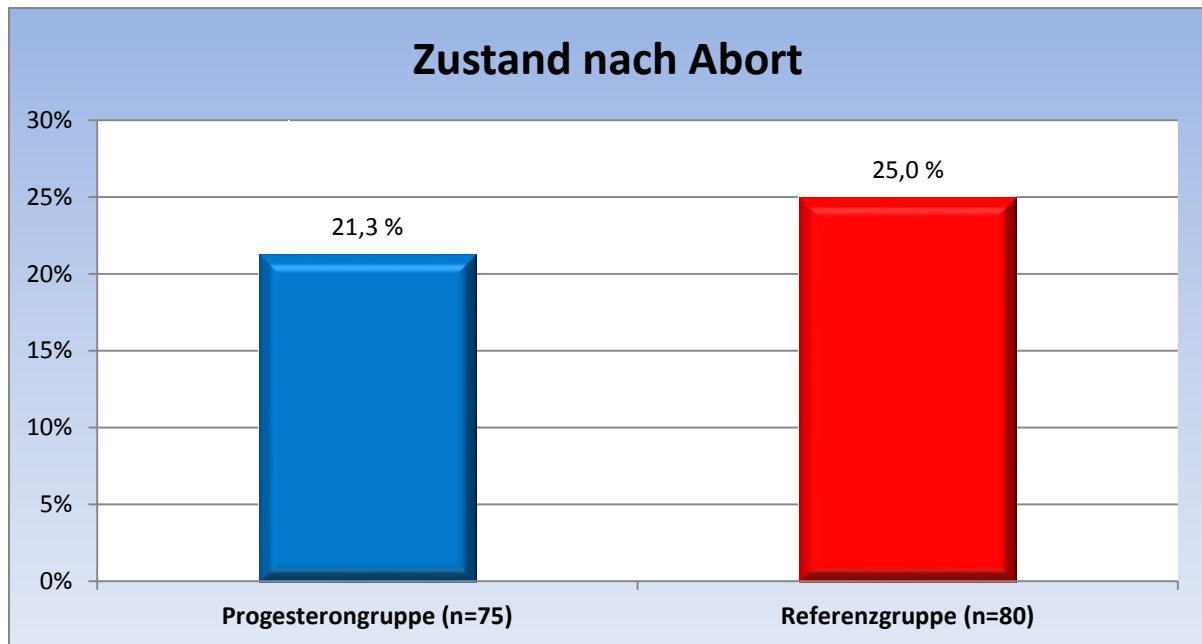


Abb. 19: Anteil der Patientinnen mit vorausgegangenem Abort

Zu der Progesterongruppe gehörten 17 Frauen mit Geminigravidität, dies entspricht einem Anteil von 22,7 % (siehe Abb. 20). In der Referenzgruppe lag der Anteil bei 13,7 % (11 Frauen). Hinsichtlich des Anteils an Zwillingschwangerschaften bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,22$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur) zwischen beiden Patientengruppen.

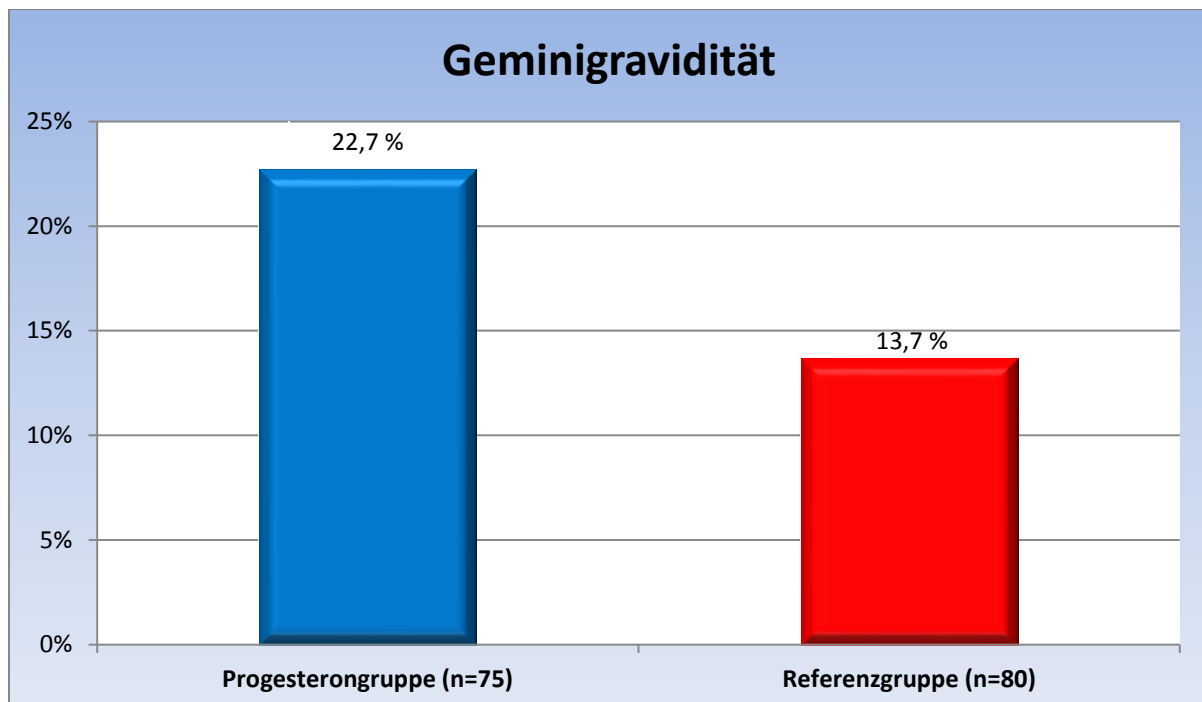


Abb. 20: Anteil der Patientinnen mit Geminischwangerschaft

Tabelle 3 fasst noch einmal die Daten zur Patientencharakteristik zusammen. Es wird deutlich, dass die beiden Patientengruppen sich nur im Anteil der positiven Zervixabstriche signifikant unterscheiden. Alle anderen Unterschiede bei den Patientencharakteristika erreichen keine statistische Signifikanz.

Tab. 3 Patientencharakteristik

Charakteristik		Progesterongruppe (n=75)	Referenzgruppe (n=80)	p-Wert
Alter [Jahre]	X (SD)	26,7 (5,6)	27,5 (5,1)	0,28
	Spannweite	15–41	19–40	
Gestationsalter [Gestationstage]	X (SD)	200,3 (20,9)	205,2 (20,9)	0,17
	Spannweite	168–235	168–237	
Zervixlänge [mm]	Median	17	19	0,16
Gewicht [kg]	Median	74	70,5	0,30
	Spannweite	52–125	51–137	
	X (SD)	77,4 (14,2)	76,4 (5,3)	
BMI	Median	27,1	25,7	0,36
	Spannweite	20,8–45,9	21,0–47,4	
Größe [cm]	X (SD)	166,6 (6,1)	166,1 (6,2)	0,61
	Spannweite	150–182	152–180	
Nikotinabusus		18,7 % (14)	23,8 % (19)	0,56
Auffälliger pH-Wert der Scheide		45,3 % (34)	41,2 % (33)	0,13
positiver Zervixabstrich		46,7 % (35)	27,5 % (22)	0,02
Lungenreife		96 % (72)	91,3 % (73)	0,38
Tokolyse		66,7 % (50)	58,8 % (47)	0,39
Geburtssmodus	Spontan	61,3 % (46)	62,5 % (50)	0,99
	Sectio	38,7 % (29)	37,5 % (30)	
Geburtshilfliche Anamnese				
	Nullipara	61,3 % (46)	53,2 % (42)	0,34
	Z. n. Frühgeburt	12,0 % (9)	22,6 % (18)	0,13
	Z. n. Abort	21,3 % (16)	25,0 % (20)	0,73
	Geminigravidität	22,7 % (17)	13,7 % (11)	0,22

5.2 Therapieabbrüche, lokale und systemische Nebenwirkungen

In keiner der beiden Gruppen entschieden sich Patientinnen für einen Therapieabbruch oder lehnten die Therapie ab. Weiterhin wurden keine systemischen Nebenwirkungen beobachtet. Darüber hinaus wurden bei keiner Patientin schwerwiegende lokale Nebenwirkungen festgestellt.

5.3 Frühgeburtenrate

5.3.1 Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung

In der Progesterongruppe betrug das durchschnittliche Gestationsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt einer Entbindung $257,53 \pm 20,1$ Gestationstage (siehe Abb. 21). Die Spannweite reichte von 191 bis 288 Gestationstagen.

In der Referenzsubgruppe erfolgten die Geburten im Durchschnitt nach $258,21 \pm 22,5$ Gestationstagen, frühestens am 201. und spätestens am 291. Gestationstag.

Der statistische Vergleich mit dem Mann-Whitney Test ergab keinen signifikanten Unterschied im Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung zwischen beiden Gruppen ($p = 0,67$).

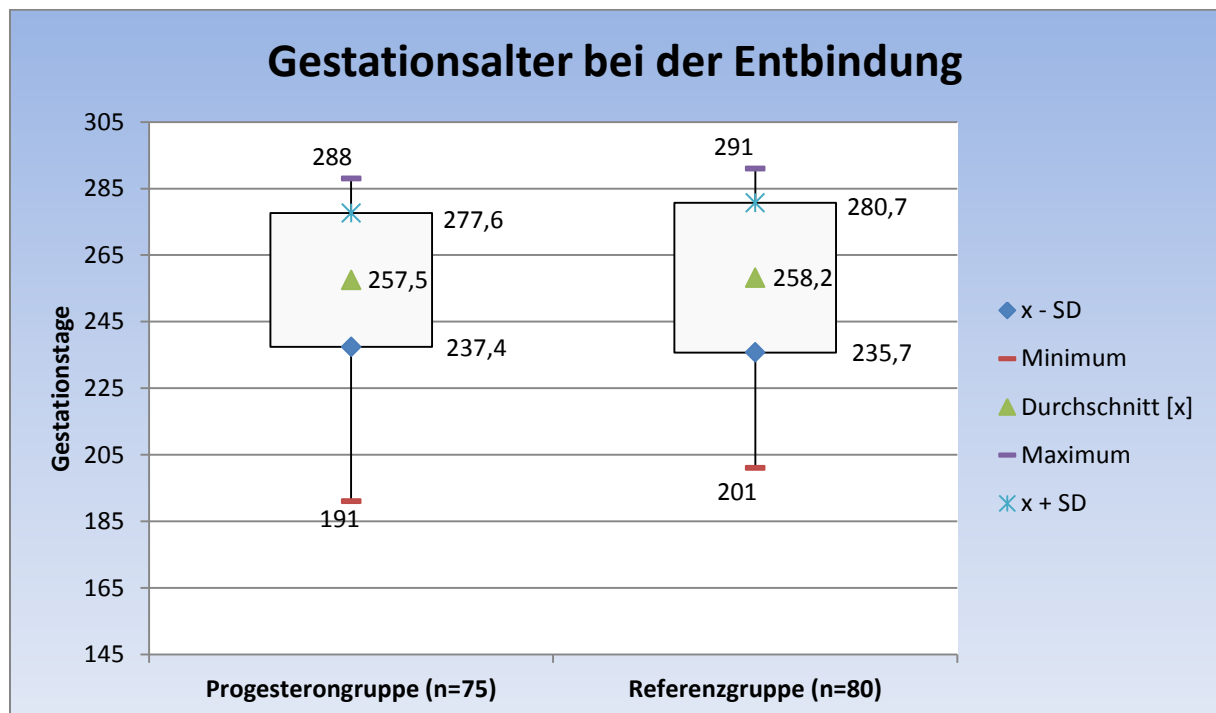


Abb. 21: Gestationsalter bei der Entbindung

Die Verteilung der Geburten nach den vollendeten SSW in der Progesterongruppe und in der Referenzgruppe ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4 Verteilung der Geburten nach den vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW)

Geburt [vollendete SSW]	Progesterongruppe n=75	Referenzgruppe n=80
27	1,3 % (1)	0
28	1,3 % (1)	1,3 % (1)
29	0	2,5 % (2)
30	0	2,5 % (2)
31	2,7 % (2)	5,0 % (4)
32	5,3 % (4)	2,5 % (2)
33	4,0 % (3)	3,8 % (3)
34	8,0 % (6)	8,8 % (7)
35	10,7 % (8)	6,3 % (5)
36	8,0 % (6)	10,0 % (8)
37	18,7 % (14)	13,8 % (11)
38	17,3 % (13)	13,8 % (11)
39	10,7 % (8)	15,0 % (12)
40	9,3 % (7)	7,5 % (6)
41	2,7 % (2)	7,5 % (6)

5.3.2 Schwangerschaftsdauer von der stationären Aufnahme bis zur Entbindung

Die Schwangerschaftsdauer von der stationären Aufnahme bis zur Entbindung in der mit Progesteron therapierten Patientengruppe betrug durchschnittlich $57,21 \pm 25,75$ Tage. Die Schwangerschaft konnte minimal vier Tage und maximal 115 Tage aufrecht erhalten werden (siehe Abb. 22).

Die Schwangerschaftsdauer von der Aufnahme bis zur Entbindung in der Referenzsubgruppe betrug im Durchschnitt $50,22 \pm 28,35$ Tage. Die minimale Dauer der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft betrug in der Referenzgruppe vier Tage, der maximale Wert lag bei 119 Tagen.

In der mit dem 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat therapierten Patientengruppe konnte die Schwangerschaft im Durchschnitt sieben Tage länger aufrechterhalten werden als bei den Patientinnen aus dem Vergleichskollektiv. Die statistische Analyse mit dem Z-Test ergab keine statistische Signifikanz dieses Ergebnisses ($p = 0,11$).

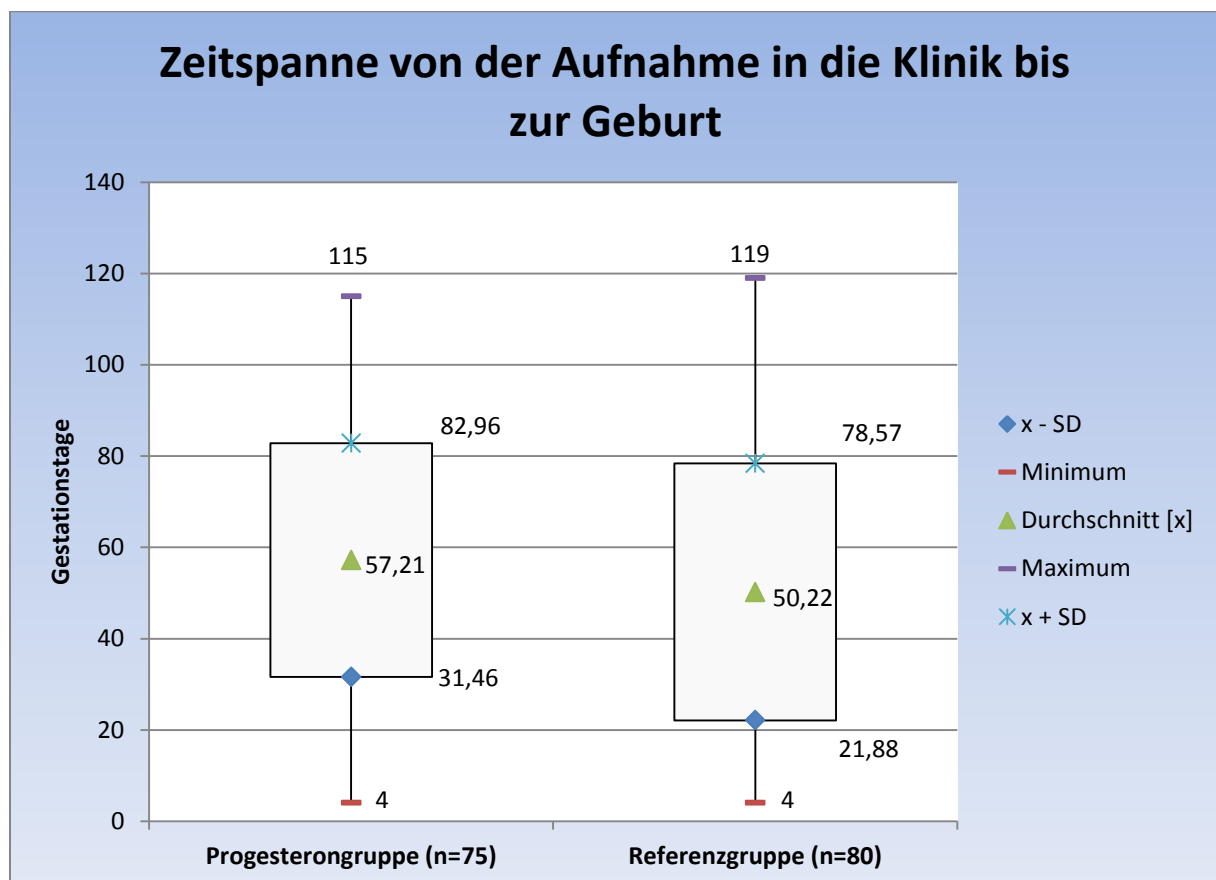


Abb. 22: Zeitspanne von der Aufnahme in die Klinik bis zur Geburt

5.3.3 Anteil der Frühgeburten vor dem Ende von 37 SSW

In der Progesterongruppe entbanden insgesamt 31 Frauen vor dem Ende von 37 SSW (< 37 SSW), die Frühgeburtenrate in der Progesterongruppe betrug damit 41,3 % (31/75).

In der Referenzgruppe entbanden insgesamt 34 Frauen (< 37 SSW). Die Frühgeburtenrate lag in dieser Gruppe bei 42,5 % (34/80; siehe Abb. 23).

Die Rate an Frühgeburten < 37 SSW lag somit in der Progesterongruppe um 1,2 % niedriger als in der Referenzgruppe.

Die statistische Analyse mit dem Chi-Quadrat Test mit Korrektur nach Yates ergab einen p-Wert von 0,99. Daher bestand kein signifikanter Unterschied in der Frühgeburtenrate zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen.

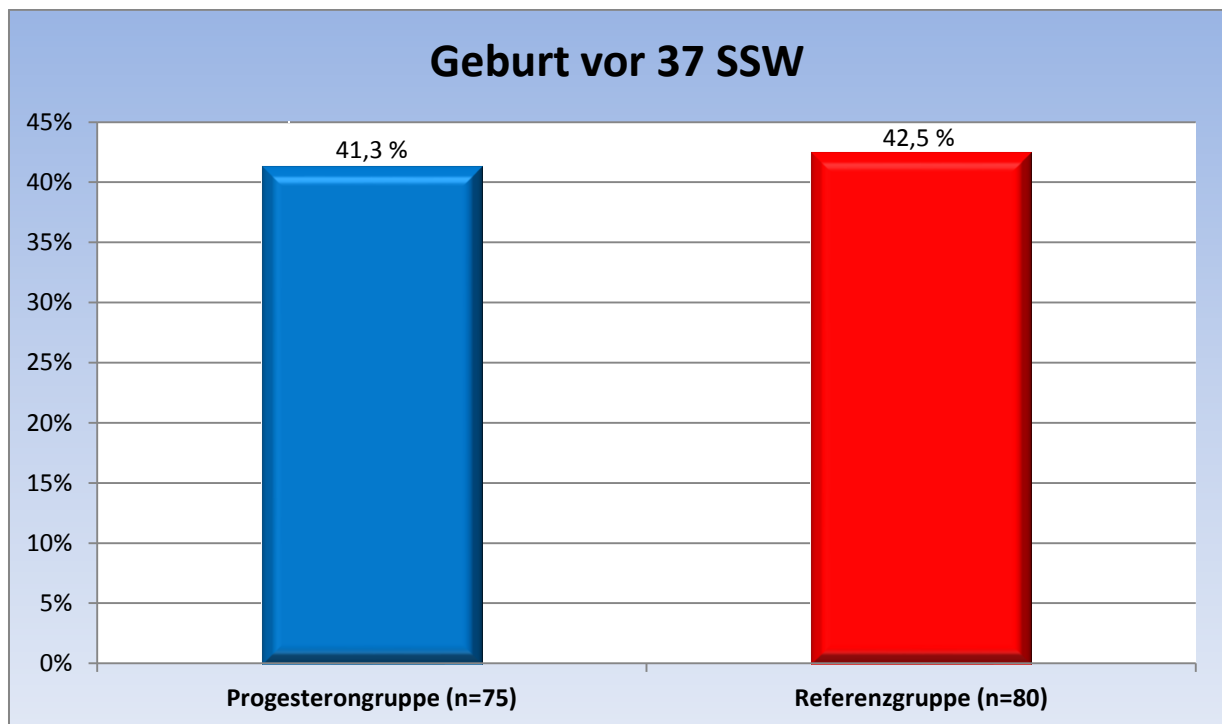


Abb. 23: Anteil der Geburten vor 37 SSW

5.3.4 Anteil der Frühgeburten vor dem Ende von 34 SSW

Insgesamt elf Frauen aus der Progesterongruppe entbanden vor der Vollendung von 34 SSW; das entsprach einem Anteil von 14,7 %.

In der Referenzgruppe betraf dies 14 Patientinnen (17,5 %). Damit war der Anteil der Patientinnen mit einer Geburt vor dem Ende von 34 SSW in der Referenzgruppe um 2,8 % höher als in der Progesterongruppe (siehe Abb. 24).

Die statistische Analyse mit dem Chi-Quadrat Test mit Korrektur nach Yates ergab einen p-Wert von 0,79. Daher bestand auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen.

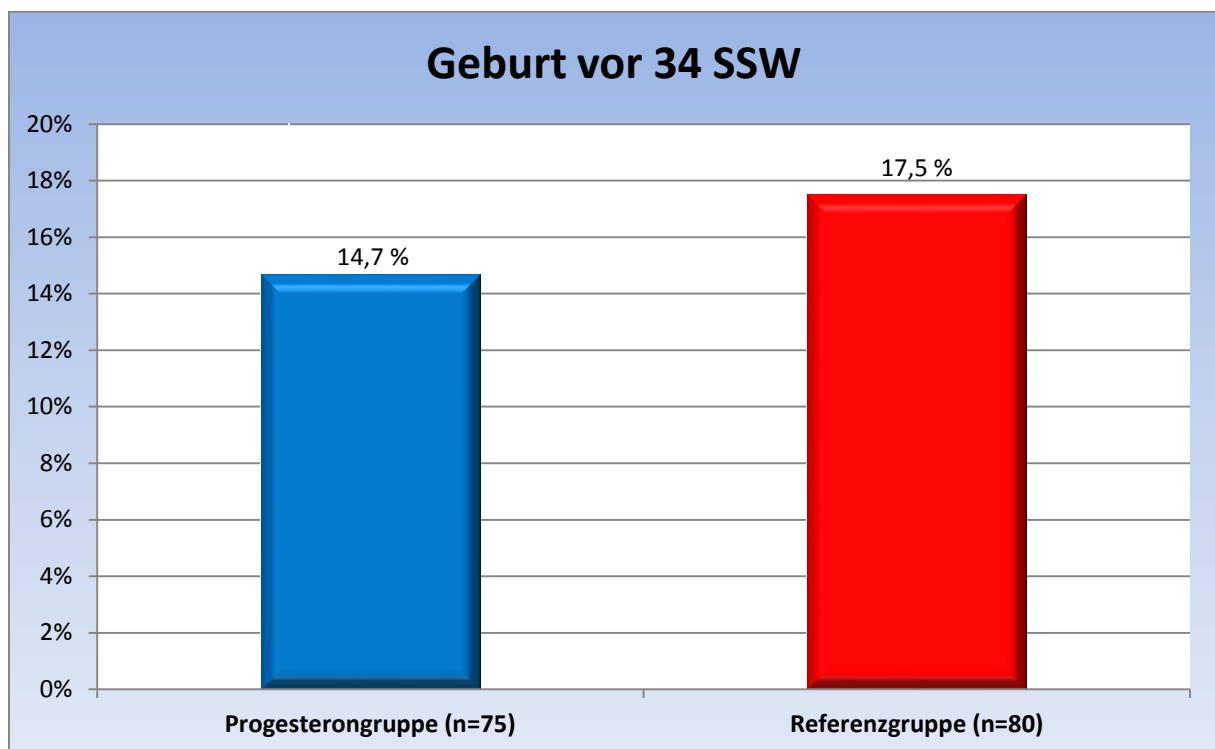


Abb. 24: Anteil der Geburten vor 34 SSW

5.3.5 Anteil der Frühgeburten vor dem Ende von 32 SSW

Die Rate an Frühgeburten vor der Vollendung von 32 SSW betrug in der Progesterongruppe 5,3 % (4 Fälle) und in der Referenzgruppe 11,3 % (9 Fälle). Die Rate an Frühgeburten vor dem Ende von 32 SSW war somit in der Progesterongruppe um 6 % niedriger als in der Referenzgruppe (siehe Abb. 25).

Die statistische Analyse mit dem Chi-Quadrat Test mit Korrektur nach Yates ergab einen p-Wert von 0,30; daher gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen.

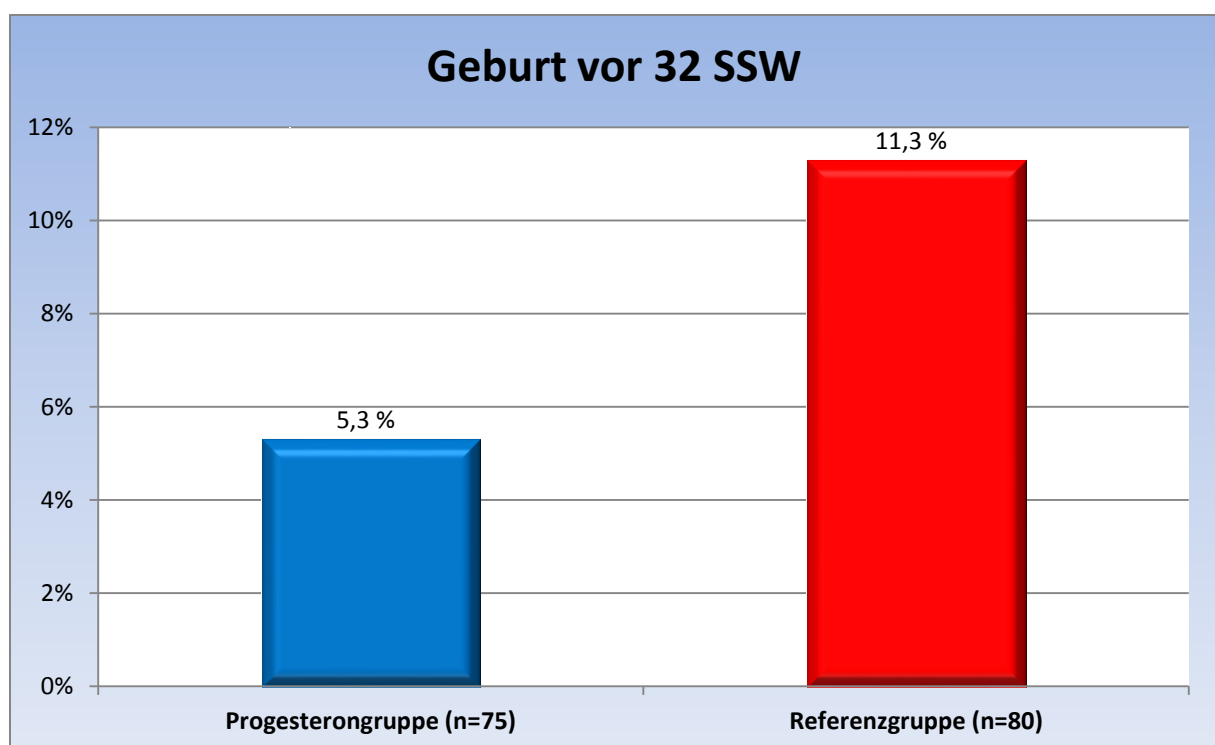


Abb. 25: Anteil der Geburten vor 32 SSW

Tabelle 5 fasst die Daten zu den Frühgeburten noch einmal zusammen.

Tab. 5 Frühgeburtenrate

	Progesterongruppe (n=75)	Referenzgruppe (n=80)	p-Wert
Geburt vor 37 SSW	41,3 % (31)	42,5 % (34)	0,99
Geburt vor 34 SSW	14,7 % (11)	17,5 % (14)	0,79
Geburt vor 32 SSW	5,3 % (4)	11,3 % (9)	0,30

5.3.6 Anteil der Frühgeburten vor 37 SSW ohne Mehrlingsgeburten

Nach dem Ausschluss aller Mehrlingsgeburten verblieben in der Progesterongruppe 62 und in der Referenzgruppe 71 Frauen.

Die Frühgeburtenrate vor 37 SSW (< 37 SSW) bei den mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat therapierten Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft betrug 29,0 % (18 Fälle).

In der Referenzsubgruppe entbanden insgesamt 25 Frauen < 37 SSW; das entsprach einem Anteil von 35,2 %.

Die Rate an Frühgeburten < 37 SSW lag somit in der Progesteronsubgruppe ohne Mehrlingsgeburten um 6,2 % niedriger als in der Referenzsubgruppe und um 5 % niedriger als die Frühgeburtenrate < 37 SSW des Gesamtkollektivs.

Die statistische Analyse mit dem Chi-Quadrat Test mit Korrektur nach Yates ergab einen p-Wert von 0,57. Daher bestand kein signifikanter Unterschied in der Frühgeburtenrate zwischen den beiden untersuchten Subgruppen.

5.3.7 Anteil der Frühgeburten vor 37 SSW bei Patientinnen mit einer vorausgegangenen Frühgeburt

Eine Frühgeburt in der Anamnese hatten neun Frauen in der Progesterongruppe und 18 Frauen in der Referenzgruppe.

Die Frühgeburtenrate in der mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat behandelten Subgruppe der Frauen mit Z. n. Frühgeburt betrug 33,3 % (3 Fälle), in der Referenzsubgruppe 61,1 % (11 Fälle).

Die statistische Analyse mit dem exakten Fisher-Test ergab einen p-Wert von 0,24. Daher bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Subgruppen.

Tab. 6 Frühgeburtenrate < 37 SSW, Gesamtkollektiv und Subgruppen

	Progesterongruppe	Referenzgruppe	p-Wert
Gesamtkollektiv	41,3 % (31/75)	42,5 % (34/80)	0,99
Nur Einlingsgeburten	29,0 % (18/62)	35,2 % (25/71)	0,57
Nur Z. n. Frühgeburt	33,3 % (3/9)	61,1 % (11/18)	0,24

5.3.8 Subgruppenanalyse der Schwangerschaftsdauer der Patientinnen mit geringem Gestationsalter bei Aufnahme in die Klinik

In der Progesterongruppe befanden sich 34 Frauen, deren Aufnahme zwischen dem 168. und 195. Gestationstag erfolgte, in der Referenzgruppe waren 21 Frauen betroffen. Das Schwangerschaftsalter in der mit Progesteron therapierten Subgruppe betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik im Durchschnitt $180,0 \pm 7,9$ Gestationstage, das Minimum lag bei 168, das Maximum bei 195 Tagen (siehe Abb. 26).

In der Referenzsubgruppe konnte ein durchschnittliches Gestationsalter bei Aufnahme in die Klinik von $176,8 \pm 8,6$ Tagen ermittelt werden, das Minimum lag bei 168, das Maximum bei 192 Tagen.

Der Gestationsalter bei Aufnahme in die Klinik unterschied sich in den beiden Subgruppen nicht signifikant ($p = 0,15$; Mann-Whitney-Test).

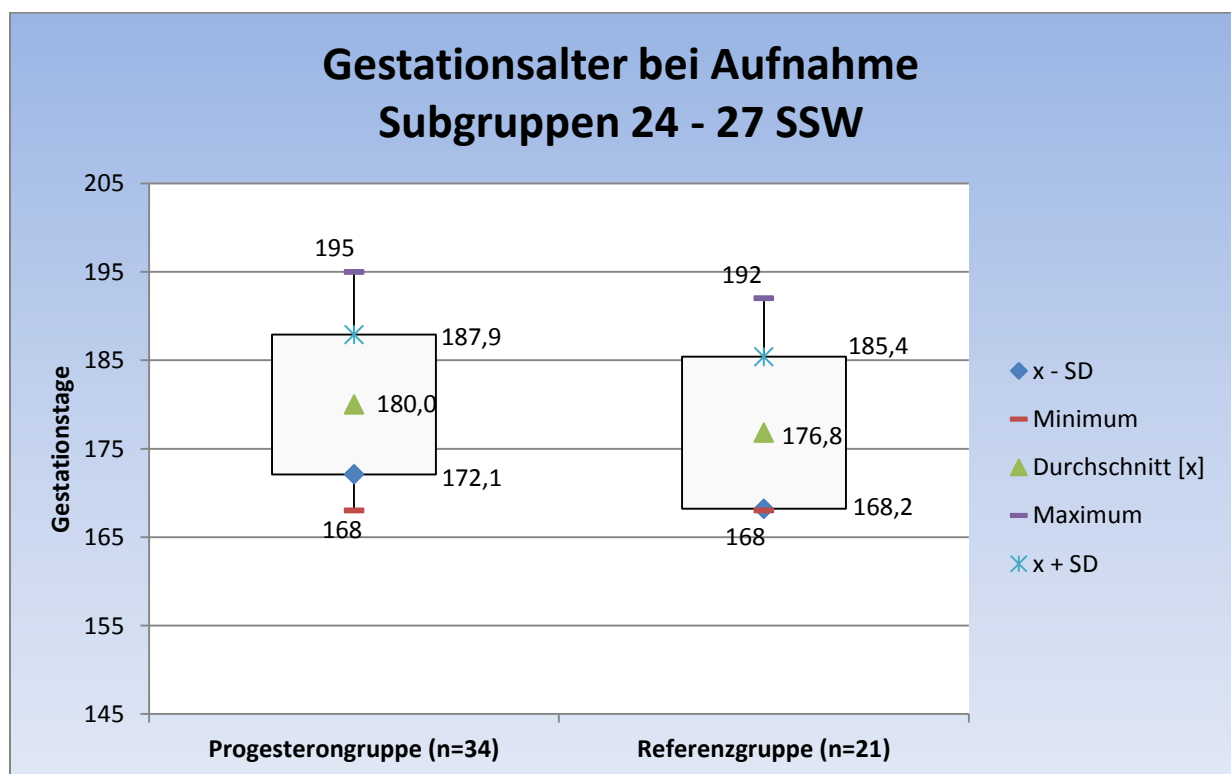


Abb. 26: Gestationsalter bei der Aufnahme, Subgruppen 24–27 SSW

Die Entbindungen erfolgten in der mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat therapierten Subgruppe durchschnittlich nach $254,4 \pm 21,8$ Gestationstagen, frühestens am 191. und spätestens am 285. Gestationstag (siehe Abb. 27).

In der Referenzsubgruppe kam es im Durchschnitt nach $254,6 \pm 25,3$ Gestationstagen zur Geburt, frühestens am 201. und spätestens am 290. Gestationstag.

Der Unterschied zwischen dem Gestationsalter bei Geburt zwischen den beiden Subgruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,86$; Mann-Whitney Test).

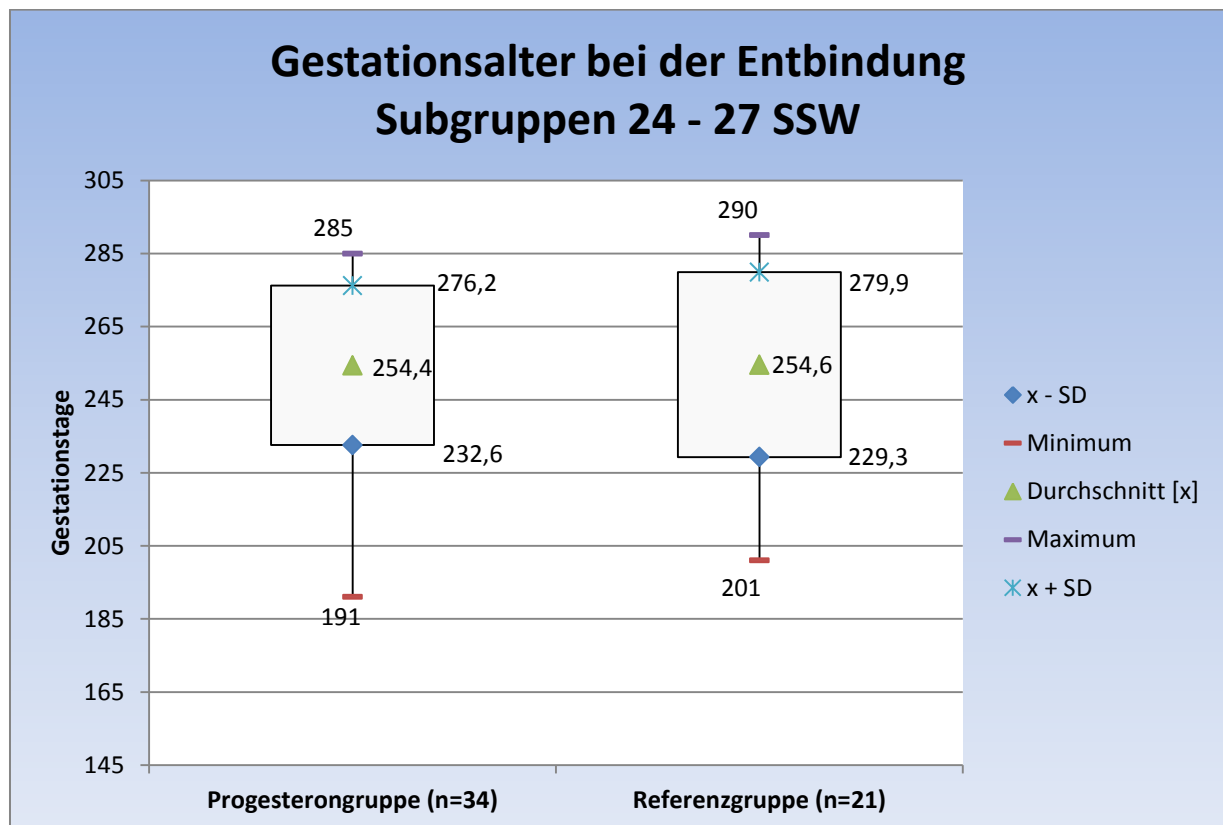


Abb. 27: Gestationsalter bei der Entbindung, Subgruppen 24–27 SSW

Die Zeitspanne von der Aufnahme in die Klinik bis zur Geburt in der mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat therapierten Subgruppe betrug durchschnittlich $74,4 \pm 22,4$ Tage (siehe Abb. 28). In der Referenzsubgruppe lag der Wert im Durchschnitt bei $77,8 \pm 22,5$ Tagen.

Der Unterschied in der Verlängerung der Schwangerschaftsdauer zwischen den beiden Subgruppen hatte keine statistische Signifikanz ($p = 0,74$; Mann-Whitney Test).

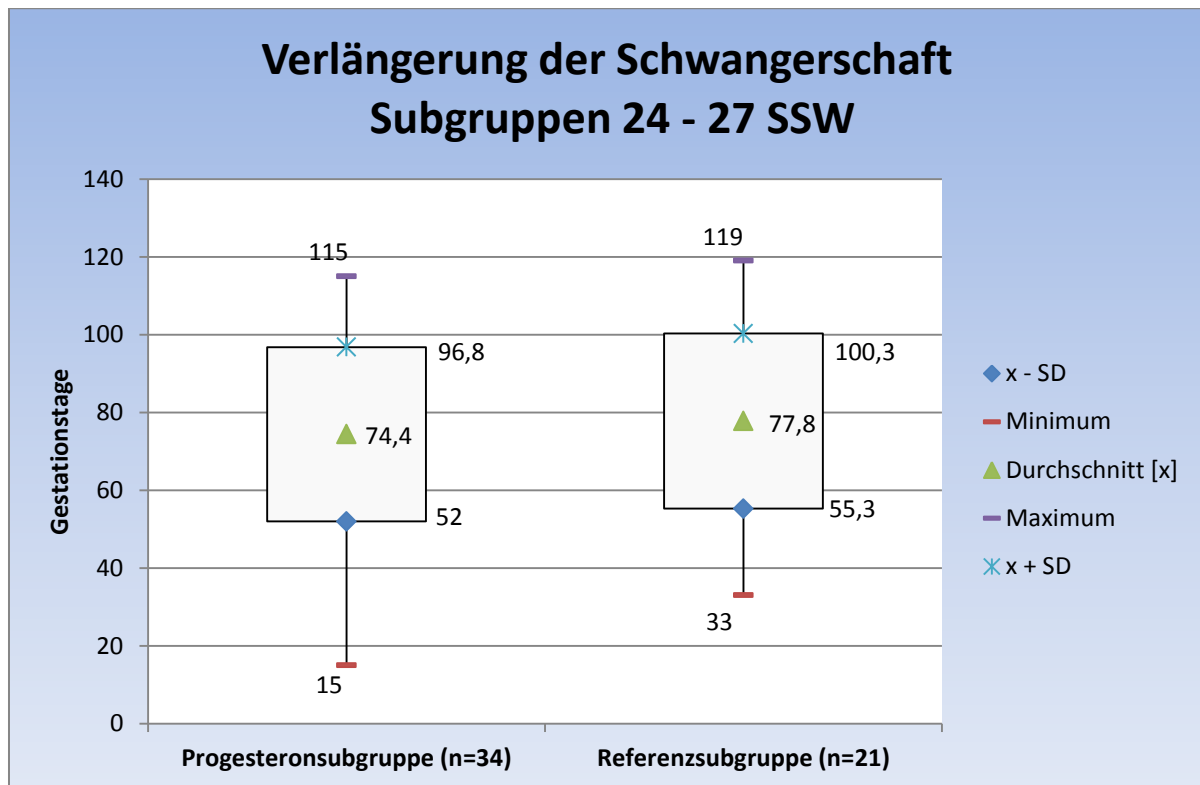


Abb. 28: Schwangerschaftsdauer von der stationären Aufnahme bis zur Entbindung in der Subgruppe 24–27 SSW

5.4 Charakteristik der Neugeborenen

In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 183 Neugeborenen, 92 Kinder der 75 Frauen der Progesterongruppe und 91 Kinder der 80 Patientinnen der Referenzgruppe, erfasst.

5.4.1 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht der Kinder in der Progesterongruppe lag im Bereich zwischen 960 g und 4520 g. Das durchschnittliche Gewicht in dieser Gruppe betrug 2734 ± 698 g.

Das Geburtsgewicht der Kinder in der Referenzgruppe lag zwischen 1200 g und 4790 g. Das durchschnittliche Geburtsgewicht in der Referenzgruppe betrug 2732 ± 783 g (siehe Abb. 29).

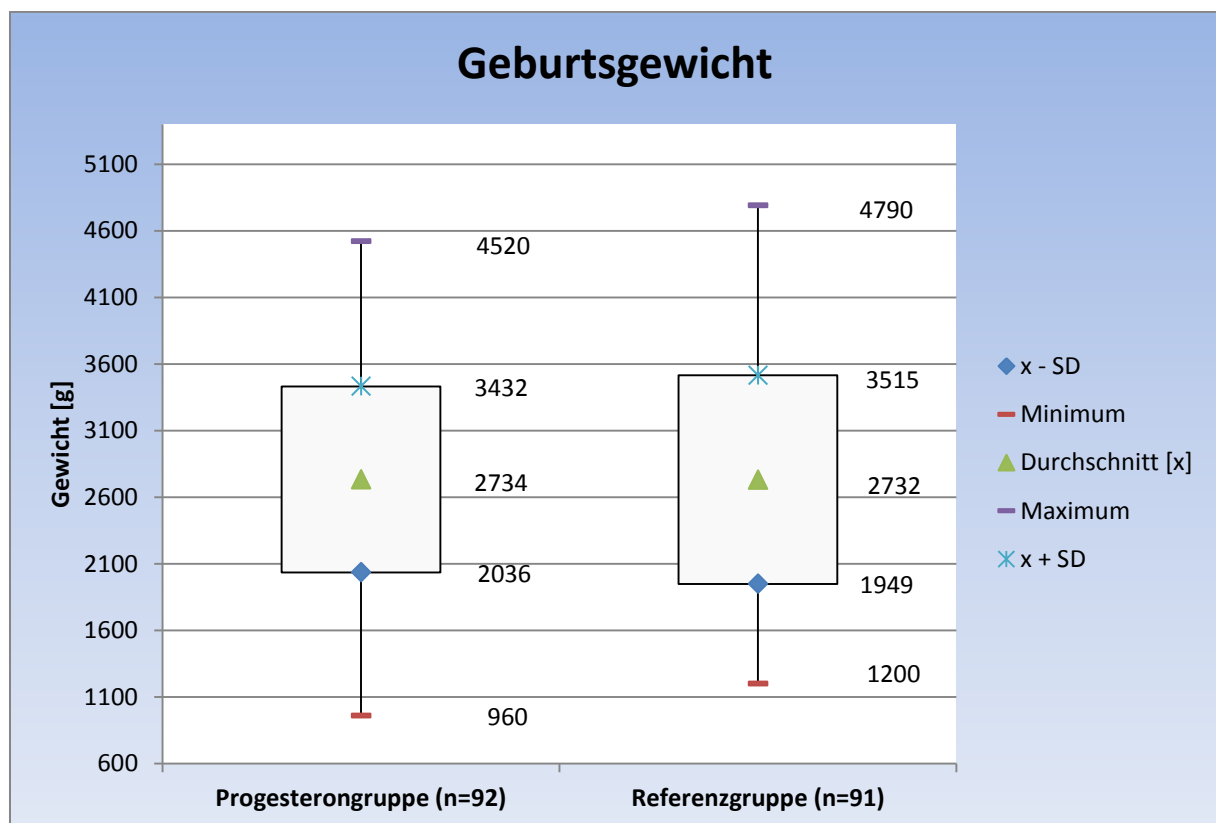


Abb. 29: Geburtsgewicht

Hinsichtlich des Geburtsgewichts bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,98$; Z-Test).

5.4.2 Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g

In der Progesterongruppe wurden drei Kinder mit einem Gewicht von weniger als 1500 g geboren, dies entspricht einem Anteil von 3,3 % (siehe Abb. 30).

In der Referenzgruppe wurden insgesamt 10 Kinder (11,0 %) mit einem Gewicht von weniger als 1500 g geboren.

Die Analyse mit dem Chi-Quadrat Test mit Korrektur nach Yates ergab einen p-Wert von 0,08.

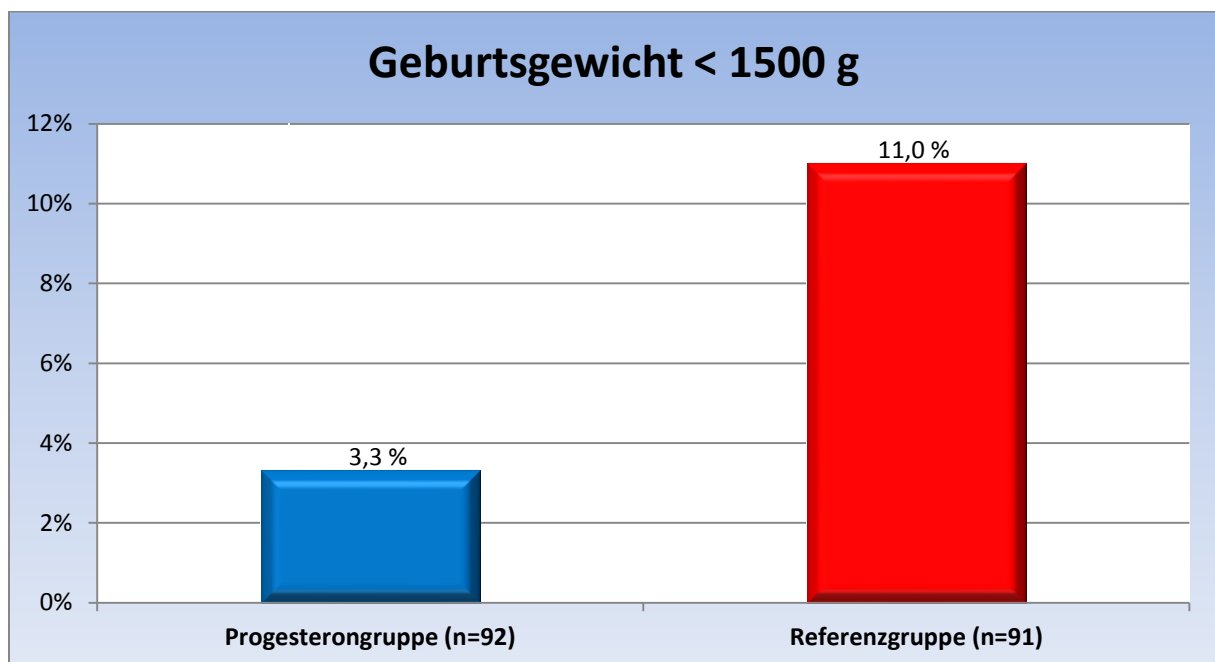


Abb. 30: Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g

5.4.3 APGAR-Werte

APGAR-Werte nach einer Minute post partum

Der APGAR-Wert nach der ersten Lebensminute variierte in der Progesterongruppe zwischen 2 und 10 Punkten, der Median betrug 9 Punkte (siehe Abb. 31).

Bei Kindern in der Referenzgruppe wurde der APGAR-Wert nach einer Minute zwischen 0 und 10 Punkten bewertet, der Median betrug 8 Punkte.

Der Mann-Whitney Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der beiden Gruppen ($p = 0,27$).

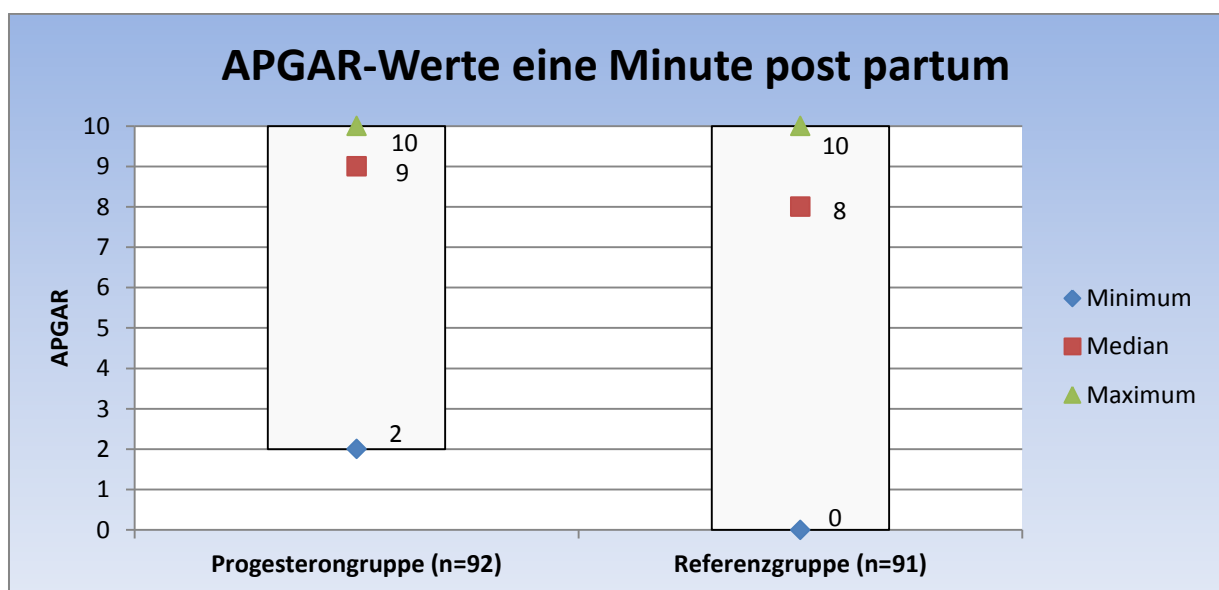


Abb. 31: APGAR-Werte nach der ersten Lebensminute

APGAR-Werte nach fünf Minuten post partum

Der Median der APGAR-Werte nach fünf Lebensminuten betrug für die Progesterongruppe 9 Punkte, bei einer Spannweite von 4 bis 10 Punkten (siehe Abb. 32).

In der Referenzgruppe lag der Median des APGAR-Wertes bei 9 Punkten, die Spannweite erstreckte sich von 1 bis 10 Punkten.

Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des APGAR-Wertes nach fünf Lebensminuten zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,95$, Mann-Whitney Test).

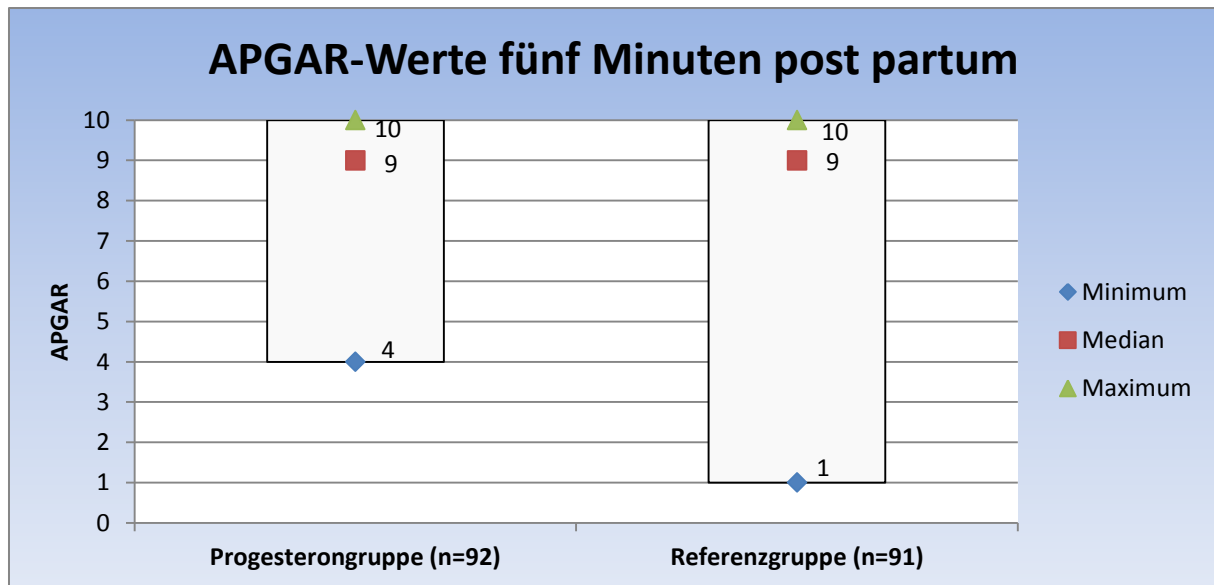


Abb. 32: APGAR-Werte nach der fünften Lebensminute

APGAR-Werte nach zehn Minuten post partum

Der APGAR-Wert nach zehn Lebensminuten lag in der Progesteron-Gruppe im Bereich zwischen 6 und 10 Punkten, der Median betrug 10 Punkte (siehe Abb. 33).

In der Referenzgruppe lagen die APGAR-Werte nach zehn Minuten zwischen 2 und 10 Punkten, der Median lag ebenfalls bei 10 Punkten.

Der Mann-Whitney Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der beiden Gruppen ($p = 1,00$).

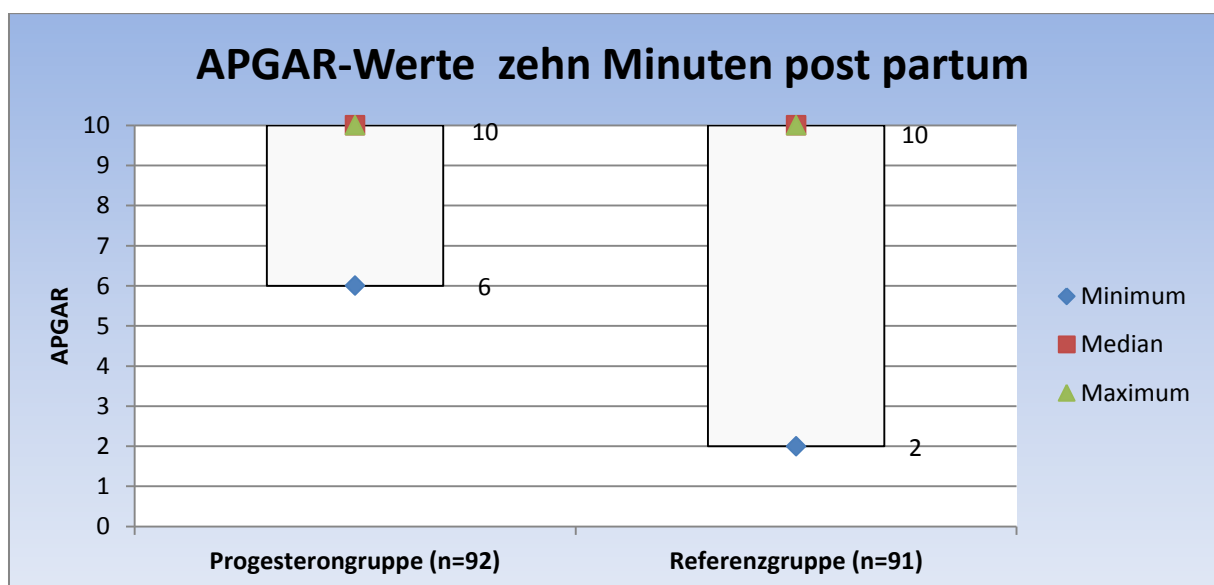


Abb. 33: APGAR-Werte nach der zehnten Lebensminute

Tabelle 7 fasst die Daten zu den APGAR-Werten noch einmal zusammen.

Tab. 7 APGAR-Werte nach der ersten, fünften und zehnten Lebensminute

APGAR		Progesterongruppe (n=92)	Referenzgruppe (n=91)	p-Wert
1 Minute	Median	9	8	0,27
	Spannweite	2–10	0–10	
5 Minuten	Median	9	9	0,95
	Spannweite	4–10	1–10	
10 Minuten	Median	10	10	1,0
	Spannweite	6–10	2–10	

5.4.4 pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie

Der pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie der 92 Neugeborenen der Progesterongruppe lag im Bereich von 7,08 bis 7,44. Der Median betrug 7,33 (siehe Abb. 34).

Bei den 91 Neugeborenen der Referenzgruppe befand sich der pH-Wert im Bereich zwischen 7,04 und 7,46 und der Median betrug 7,32.

Die statistische Analyse mit dem Mann-Whitney Test zeigte, dass der pH-Wert-Unterschied zwischen der Progesteron- und Referenzgruppe statistisch nicht signifikant war ($p = 0,45$).

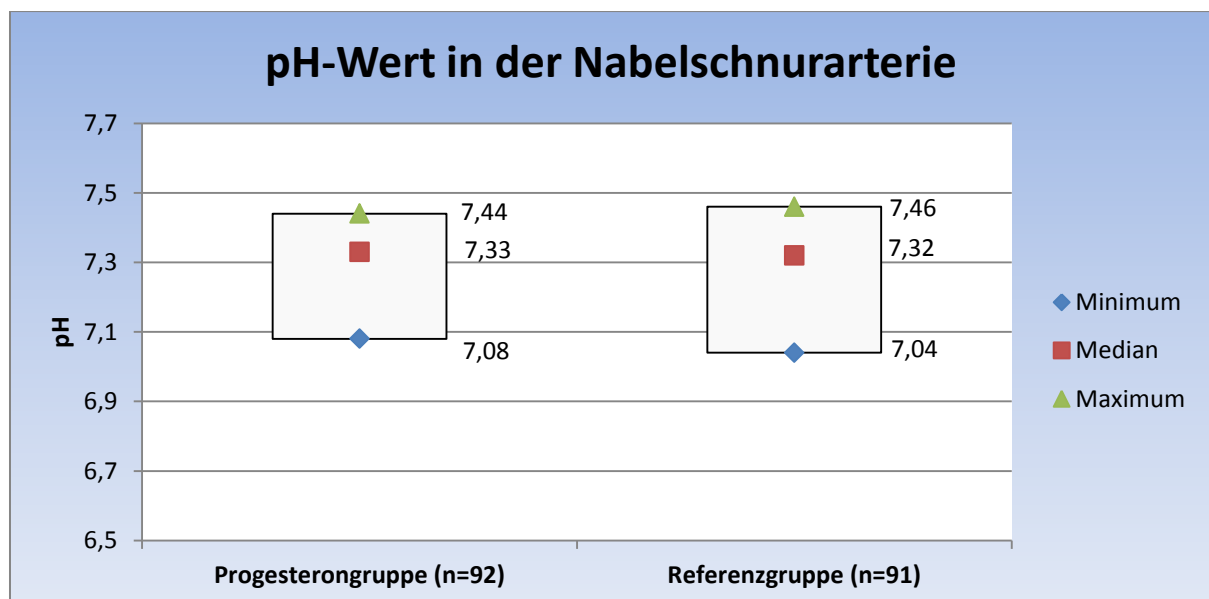


Abb. 34: pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie

5.4.5 Base Excess

Neben dem pH-Wert wurde im Blut aus der Nabelschnurarterie post partum auch der BE getestet (Abb. 35).

In der Progesterongruppe lagen die BE-Werte zwischen -7 mmol/l und +4 mmol/l, der Median betrug -1 mmol/l.

In der Referenzgruppe deckte die BE-Spannweite Werte zwischen -1 mmol/l bis +4 mmol/l, der Median lag bei -1 mmol/l. Ähnlich den pH-Werten zeigten auch die BE-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,26$, Mann-Whitney Test).

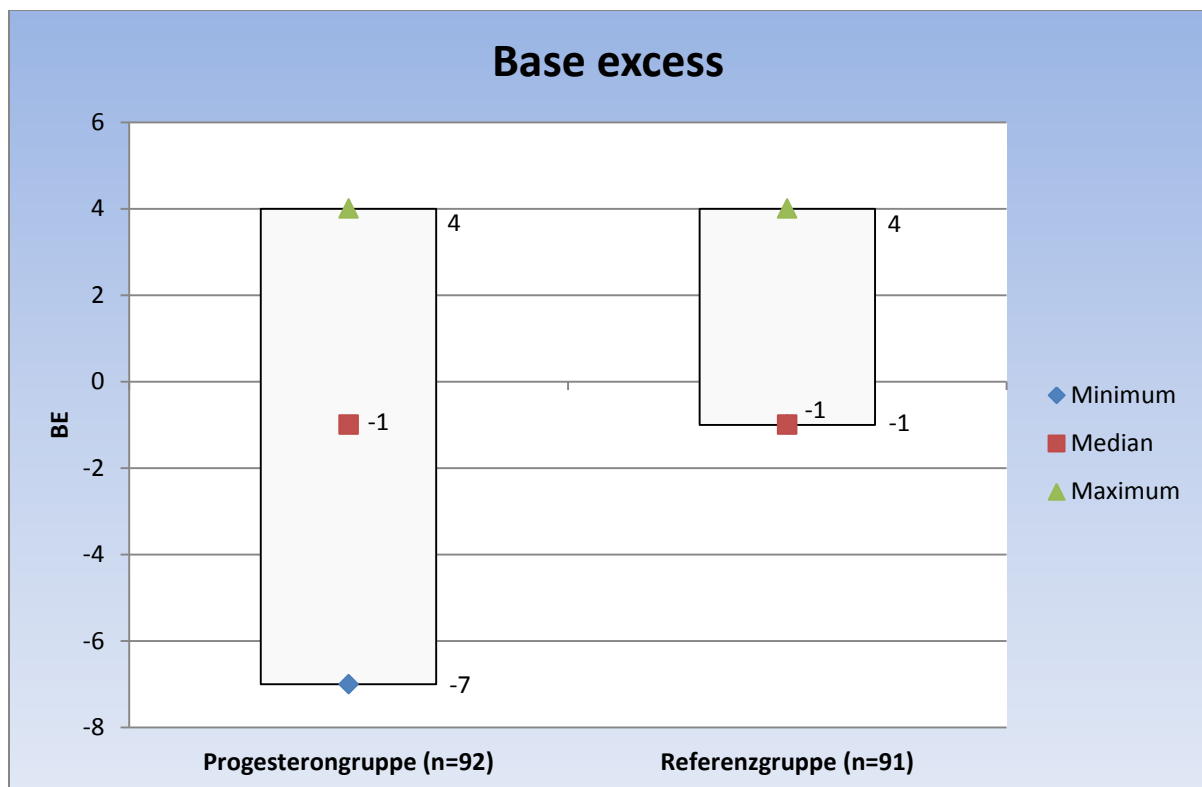


Abb. 35: Base Excess (in mmol/l)

5.5 Mortalität

Ein Kind aus der Progesterongruppe, das nach 27 SSW per Sectio caesarea entbunden werden musste, starb infolge der extremen Unreife am zweiten Tag post partum an respiratorischem Versagen. Da es sich um einen Einzelfall handelte, konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p = 1,00$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

Das verstorbene Kind wurde bei der Analyse der neonatalen Morbidität der Gesamtpopulation von 183 Kindern nicht berücksichtigt.

5.6 Morbiditäten

5.6.1 Atemnotsyndrom (RDS)

Bei 22,0 % der Neugeborenen der Progesterongruppe (20/91) wurde ein RDS festgestellt. Die Prävalenz des RDS in der Referenzgruppe betrug 34,1 % (31/91; siehe Abb. 36).

Der p-Wert im Chi-Quadrat Test mit Korrektur nach Yates betrug 0,10, der Unterschiede zwischen den Gruppen war damit nicht signifikant.

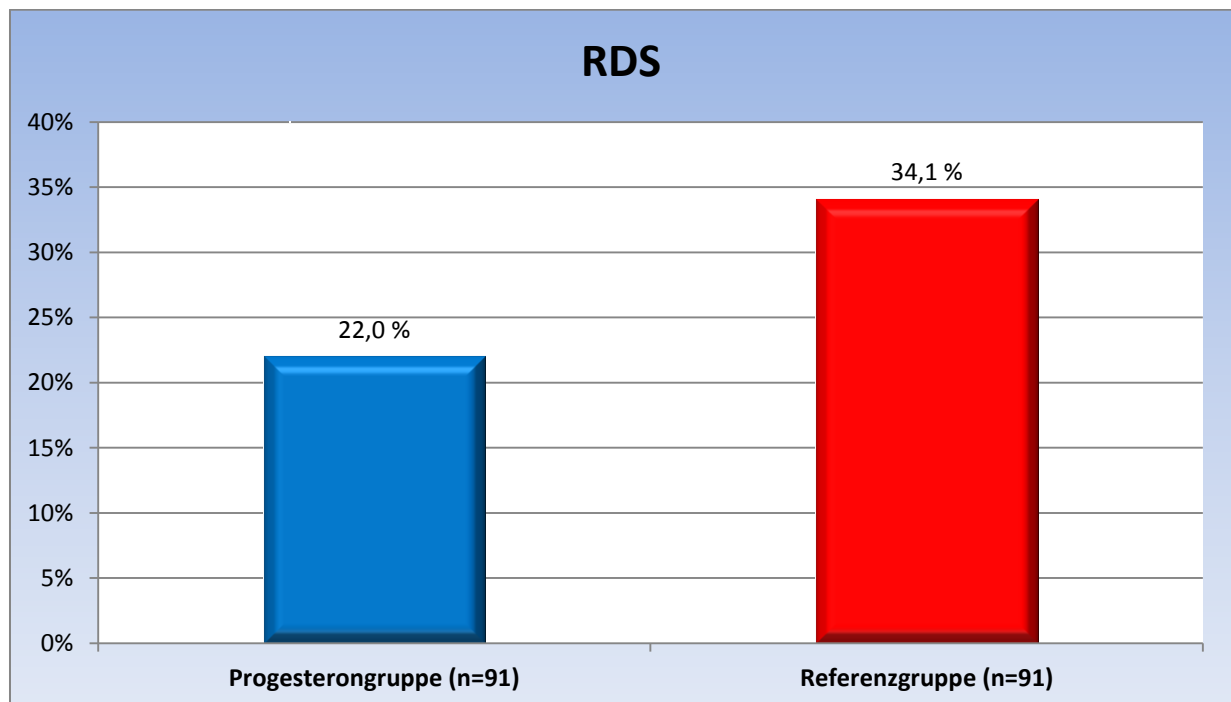


Abb. 36: Prävalenz des Atemnotsyndroms (RDS)

5.6.2 Sepsis

3,3 % der Kinder der Progesterongruppe (3/91) und 2,2 % der Kinder der Referenzgruppe (2/91) entwickelten im postpartalen Verlauf eine Sepsis (siehe Abb. 37).

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der Sepsis zwischen beiden Gruppen ($p = 1,00$; Chi-Quadrat Test mit Korrektur nach Yates).

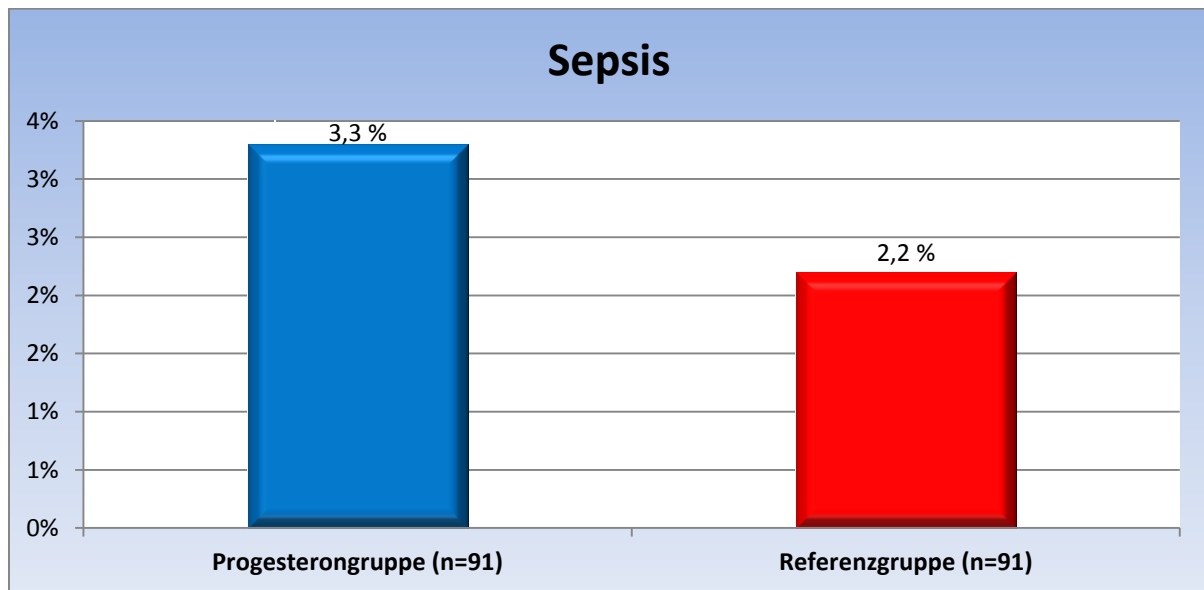


Abb. 37: Prävalenz der Sepsis

5.6.3 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

Im gesamten Patientenkollektiv wurde nur ein Fall einer NEC notiert. Es handelte sich um ein Kind aus der Progesterongruppe, das am 225. Gestationstag mit einem Gewicht von 2960 g geboren wurde. Bei diesem Fall wurde die NEC im Stadium I (nach Bell) erfolgreich therapiert.

Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der NEC-Häufigkeit in den beiden Gruppen ($p = 1,00$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

5.6.4 Retinopathia prematurorum (ROP)

Eine ROP wurde bei einem Kind (1,1 %) aus der Progesterongruppe und bei zwei Kindern (2,2 %) aus der Referenzgruppe nachgewiesen (siehe Abb. 38). Die geringen Fallzahlen ergaben keine statistische Signifikanz bezüglich der Unterschiede der ROP-Prävalenz ($p = 1,00$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

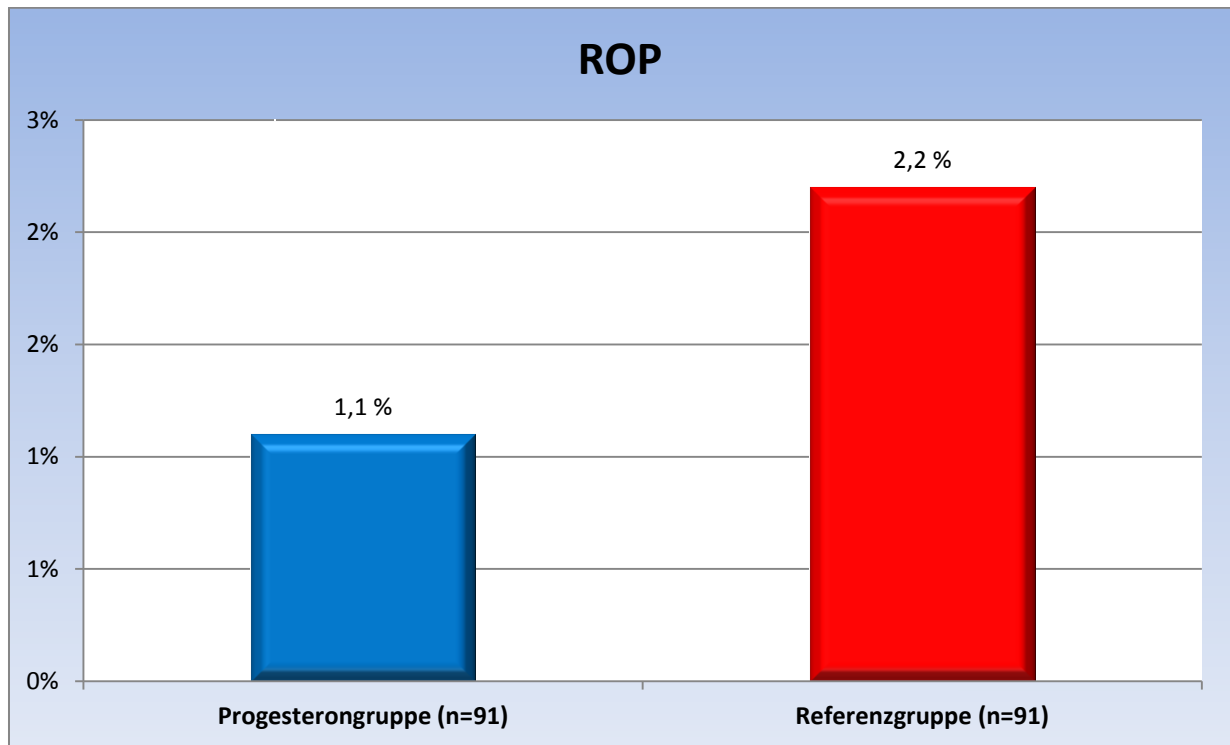


Abb. 38: Prävalenz der Retinopathia prematurorum

5.6.5 Neugeboreneninfektion

43 Kinder der Gesamtpopulation mussten wegen einer Neugeboreneninfektion behandelt werden (siehe Abb. 39). Die Verteilung der Infektionshäufigkeit war nahezu gleich in beiden Gruppen: 22 Fälle (24,2 %) in der Progesterongruppe vs. 21 Fälle (23,1 %) in der Referenzgruppe ($p = 1,00$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

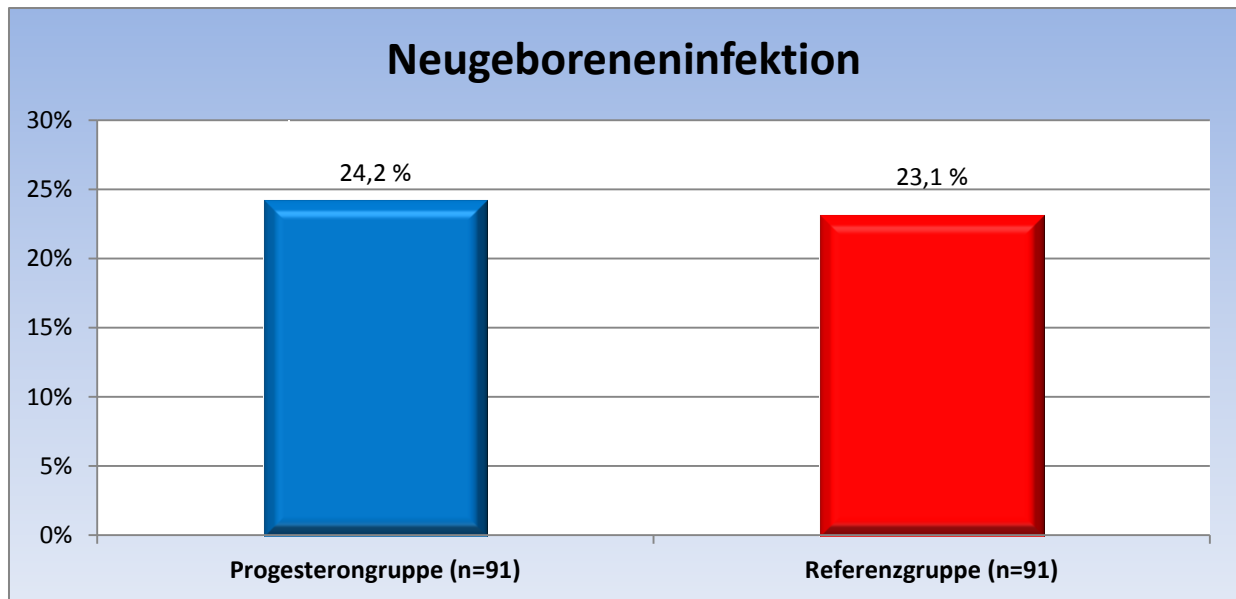


Abb. 39: Prävalenz der Neugeboreneninfektionen

5.6.6 Hyperbilirubinämie

12 (13,2 %) Kinder in der Progesterongruppe mussten auf Grund eines Neugeborenenikterus einer Lichttherapie unterzogen werden, in der Referenzgruppe waren es 17 Neugeborene (18,7 %). Die statistische Analyse mit dem Chi-Quadrat Test mit Korrektur nach Yates ergab einen p-Wert von 1,00. Die detektierten Unterschiede zwischen den Gruppen waren somit statistisch nicht signifikant (siehe Abb. 40).

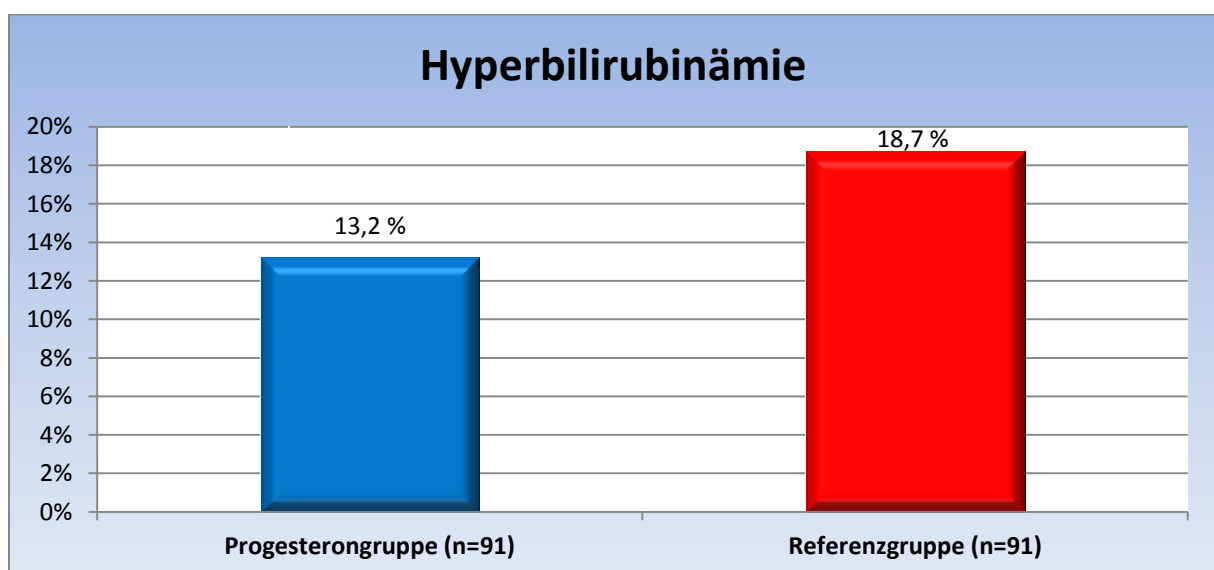


Abb. 40: Prävalenz der Hyperbilirubinämie

5.6.7 Muskeltonusschwäche

Bei 26,4 % der Neugeborenen (24 Fälle) der Progesterongruppe wurde eine Muskeltonusschwäche diagnostiziert, in der Referenzgruppe waren es 31,9 % der Kinder (29 Fälle). Der p-Wert von 0,51 zeigt, dass es sich statistisch um nicht signifikante Unterschiede handelt (Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur; siehe Abb. 41).

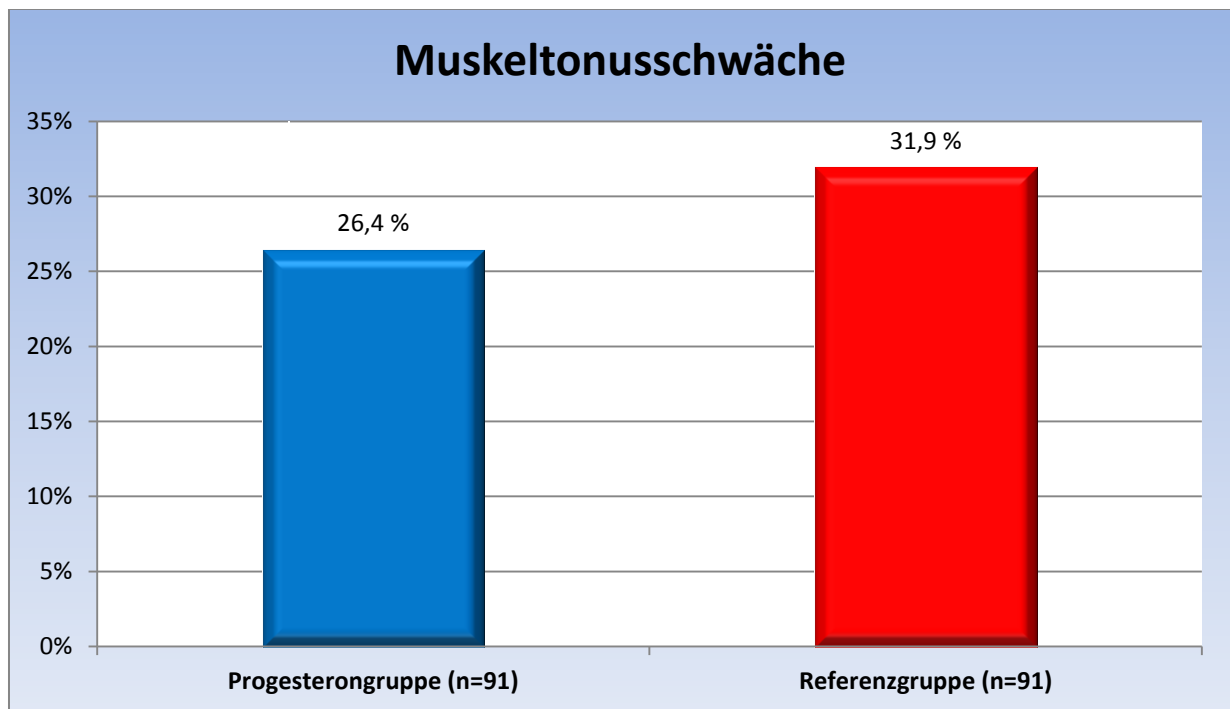


Abb. 41: Prävalenz der Muskeltonusschwäche

5.6.8 Temperaturregulationsstörungen

Die Störungen der Temperaturregulation wurden bei insgesamt 50 von 182 Kindern beobachtet, 30,8 % (28 Fälle) der Kinder in der Progesterongruppe und 24,2 % (22 Fälle) der Kinder in der Referenzgruppe waren davon betroffen (siehe Abb. 42). Der Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur zeigte keine Signifikanz für diesen Unterschied ($p = 0,41$).

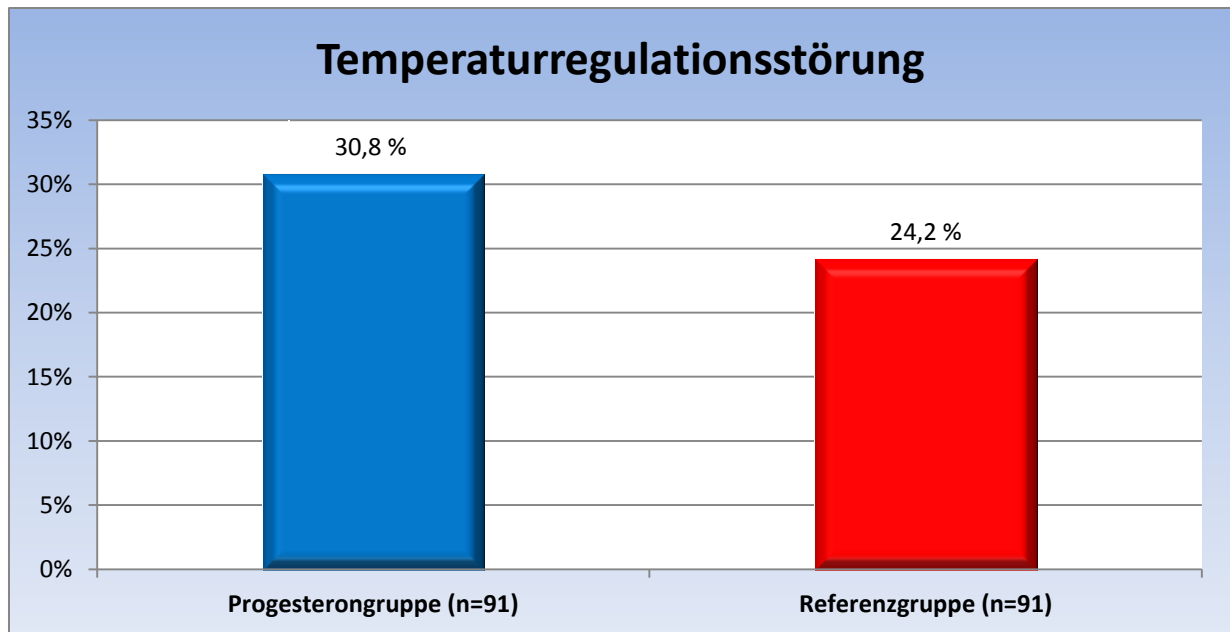


Abb. 42: Prävalenz der Temperaturregulationsstörungen

5.6.9 Trinkschwäche

Eine Trinkschwäche wurde bei 38 Kindern (41,8 %) der Progesterongruppe und 33 Kindern der Referenzgruppe (36,3 %) beobachtet (siehe Abb. 43). Diese Werte waren statistisch nicht signifikant verschieden (p-Wert = 0,54; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

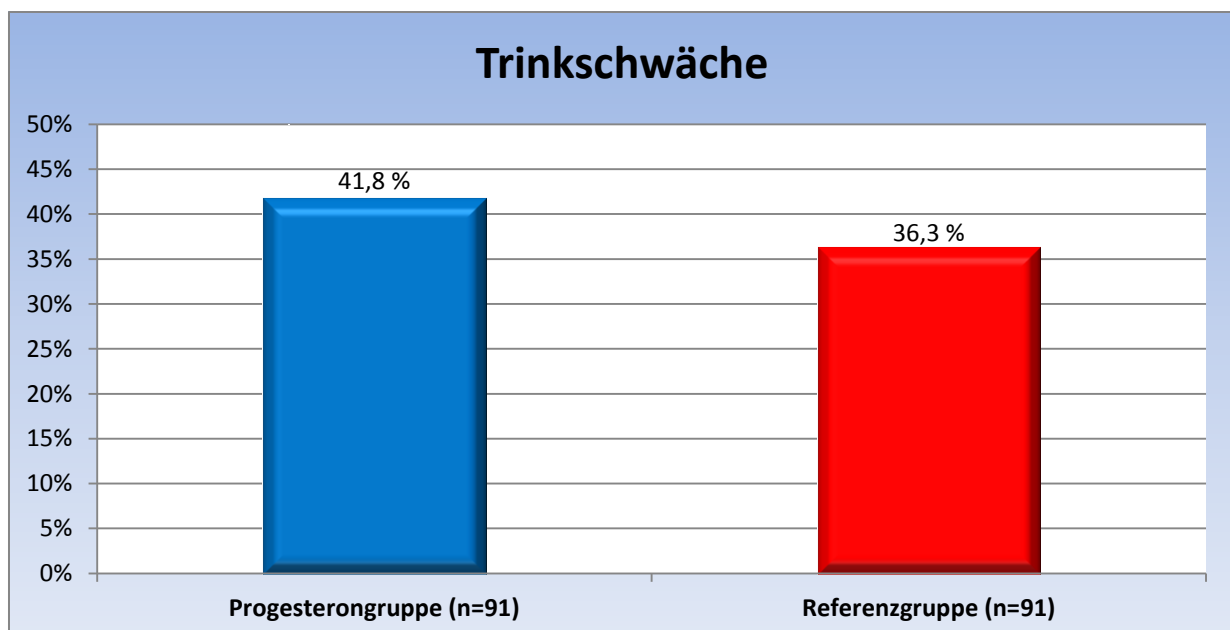


Abb. 43: Prävalenz der Trinkschwäche

5.6.10 Apnoesyndrom

Rezidivierende Apnoen (Apnoesyndrom) traten bei 28 Kindern des gesamten Patientenkollektivs auf (siehe Abb. 44), genau die Hälfte davon in der Progesterongruppe (14 Fälle; 15,4 %) und die Hälfte in der Referenzgruppe (14 Fälle; 15,4 %, $p = 0,84$; Chi-Quadrat Test mit Yates-Korrektur).

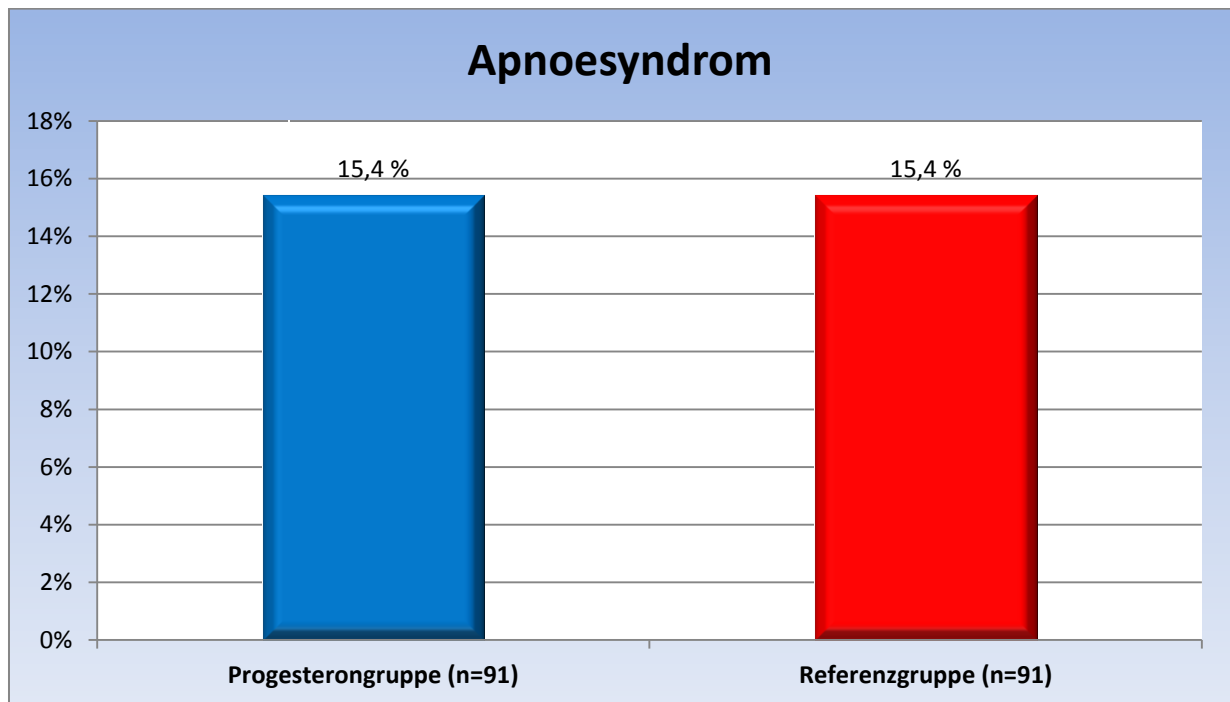


Abb. 44: Prävalenz des Apnoesyndroms

Tabelle 8 fasst die Daten zu den untersuchten neonatalen Morbiditäten noch einmal zusammen.

Tab. 8 Neonatale Morbidität

	Progesterongruppe (n=91)	Referenzgruppe (n=91)	p-Wert
RDS	22,0 % (20)	34,1 % (31)	0,1
Sepsis	3,3 % (3)	2,2 % (2)	1,0
NEC	1,1 % (1)	0	1,0
ROP	1,1 % (1)	2,2 % (2)	1,0
Neugeboreneninfektion	24,2 % (22)	23,1 % (21)	1,0
Hyperbilirubinämie	13,2 % (12)	18,7 % (17)	1,0
Muskeltonusschwäche	26,4 % (24)	31,9 % (29)	0,51
Temperaturregulationsstörung	30,8 % (28)	24,2 % (22)	0,41
Trinkschwäche	41,8 % (38)	36,3 % (33)	0,54
Apnoesyndrom	15,4 % (14)	15,4 % (14)	0,84

6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss einer 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat-Therapie bei Frauen mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt (eng. preterm labor syndrome) auf die Frühgeburtenrate sowie auf die Morbidität und Mortalität der Neugeborenen. Im Unterschied zu anderen Studien analysiert diese Arbeit die Effekte der Therapie nicht nur bei der Risikogruppen einer Frühgeburt, sondern bei allen Patientinnen mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt, auch ohne vorbestehende Risiken.

Studien belegen den Nutzen einer Progesteron-Therapie auf die Frühgeburtenrate bei ausgewählten Risikogruppen (Z. n. einer vorausgegangenen Frühgeburt [55], Zervixlänge < 15 mm [26]). Auf der Basis dieser positiven Studienergebnisse wurde in der Frauenklinik des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat in das Therapieregime zur Behandlung von Patientinnen mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt aufgenommen.

Derzeit existieren nur in den Vereinigten Staaten [1, 2], in Kanada [25] und in Australien/Neuseeland [77] nationale Leitlinien zur Prävention der Frühgeburt durch eine Progesteron-Therapie. Europäische Leitlinien fehlen.

Die Anwendung des Progesterons zur Prävention der Frühgeburt wird in oben genannten Ländern in folgenden Situationen empfohlen:

1. Bei Schwangeren mit einer Frühgeburt in der Anamnese
Therapieschema: 250 mg 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat, i. m., einmal wöchentlich, beginnend mit 16 bis zu 20 SSW oder Progesteron 100 mg/Tag vaginal.
2. Bei Schwangeren mit einer zwischen 22 und 26 SSW vaginalsonographisch gesicherten Zervixlänge < 15 mm kann eine Therapie mit Progesteron 200 mg, vaginal, einmal täglich in Erwägung gezogen werden. Allerdings wird ein routinemäßiges Screening der Zervixlänge während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

In der Fachwelt besteht Konsens darüber, dass weitere Studien zu diesem Thema erforderlich sind, insbesondere um weitere Zielgruppen sowie optimale Dosierungen und Applikationsweg zu definieren und das neonatale Outcome einer Progesteron-

Therapie unter variablen Bedingungen und in den verschiedenen Risikogruppen zu evaluieren.

6.1 Diskussion des Studiendesigns

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, die auf den Daten aus Patientenakten des Archivs der Frauenklinik des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums basiert. Die Aufnahme der Patientinnen in das Kollektiv erfolgte auf der Basis der ICD-Kodierung (siehe Kap. 4.1). Eingeschlossen wurden Patientinnen, die aufgrund einer reduzierten Zervixlänge, einer Zervixinsuffizienz, eines Fruchtblasenprolaps oder wegen vorzeitiger Wehen behandelt wurden. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien (siehe Kap. 4.1) und einer Plausibilitätsprüfung konnten Daten von 155 Frauen und 183 Neugeborenen in die Analyse eingeschlossen werden. Fehlerhaft kodierte Behandlungsfälle wurden ebenfalls identifiziert und ausgeschlossen.

Der retrospektive Charakter des Studiendesigns weist folgende Limitationen auf:

- Die Patientinnen wurden von verschiedenen Ärzten untersucht. Zahlreiche der untersuchten Variablen sind aber von der Beurteilung des Untersuchers abhängig (z. B. sonographisch gemessene Zervixlänge, Qualität der Zervixabstriche). Die unterschiedliche Interpretation der Befunde durch die verschiedenen Untersucher beeinflusst möglicherweise die Ergebnisse der vorliegenden Studie.
- Die Patientencharakteristik basiert auf den anamnestisch erhobenen Parametern (z. B. Parität, vorausgegangene Frühgeburten und andere Risikofaktoren). Rückblickend lässt sich nicht sicher feststellen, ob die Anamnese korrekt erhoben wurde und die Aktenführung genau war. Dieses Defizit führte dazu, dass eine genaue Beurteilung der lokalen Nebenwirkungen des 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproats nicht möglich war.
- Insgesamt sechs von 183 Neugeborenen wurden in anderen Kliniken geboren. Möglicherweise haben abweichende Behandlungsregimes die kindliche Morbidität in diesen Fällen beeinflusst.

- Einige Kriterien der kindlichen Morbidität, wie der pH-Wert der Nabelschnur und der BE, sind reine Laborergebnisse. Retrospektiv ist nicht mehr zu evaluieren, ob die Probenentnahme korrekt durchgeführt wurde. Auch unterschiedliche Blutentnahmezeiten haben möglicherweise die Ergebnisse beeinflusst.
- Da alle Patientinnen mit einer drohenden Frühgeburt in den Jahren 2009–2010 mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat behandelt wurden (siehe Kap. 4.2), musste für die vorliegende Studie auf eine historische Vergleichsgruppe (2007–2008) zurückgegriffen werden.

6.2 Charakterisierung der Patientengruppen

In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden Patientengruppen (Progesteron- und Referenzgruppe) umfassend durch verschiedene Variablen charakterisiert. Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Patientenalter, das Gestationsalter bei Aufnahme in die Klinik, die Länge der Cervix uteri bei Aufnahme, den BMI, einen Nikotinabusus, den Anteil der spontanen Geburten/Kaiserschnitte, den Anteil der Mehrlingsschwangerschaften, den Anteil der Schwangeren mit vorausgegangener Frühgeburt/Abort. Auch der Anteil der Patientinnen mit auffälligen pH-Werten der Scheide unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Eine Ausnahme bildeten die pathologischen Zervixabstriche, deren Quote in der Progesterongruppe signifikant höher lag ($p = 0,02$). Laut Antibiotogramm wurden die Infektionen bei allen Patientinnen adäquat behandelt, bis ein negativer Zervixabstrich erzielt werden konnte.

6.3 Einfluss von 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat auf die Schwangerschaftsdauer und die Frühgeburtenrate

Die Daten der vorliegenden Arbeit belegen, dass bei Frauen mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt die intramuskuläre Gabe von 250 mg 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat einmal wöchentlich tendenziell die Schwangerschaftsdauer verlängert und die Frühgeburtenrate < 32 SSW nicht signifikant reduziert.

Der Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Studien ist durch die Vielfalt der verwendeten Dosierungsschemata, Applikationswege und vor allem der Studienplanung erschwert. Die große Mehrheit der veröffentlichten Studien untersucht den Einfluss des Progesterons auf Schwangere mit einem hohen Risiko einer Frühgeburt. Bei diesen Patientinnen wird mit der Therapie vor dem Auftreten von Symptomen einer drohenden Frühgeburt begonnen, mit dem Ziel, Uteruskontraktionen vorzubeugen. Abweichend davon werden in der vorliegenden Arbeit Frauen mit Zervix-wirksamen Uteruskontraktionen untersucht, die aus diesem Grund in die Klinik eingewiesen wurden.

In dem Kollektiv von 155 Schwangeren mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt der vorliegenden Arbeit verlängerte sich die Schwangerschaftsdauer von der stationären Aufnahme bis zum Zeitpunkt der Entbindung nach einer Progesteron-Therapie im Durchschnitt um sieben Tage ($57,2 \pm 25,7$ Tage in der Progesterongruppe vs. $50,2 \pm 28,3$ Tage in der Referenzgruppe, $p = 0,11$; Z-Test). Bei der Subgruppe der Patientinnen, bei denen die Symptome der drohenden Frühgeburt vor 28 SSW auftraten, konnte die Schwangerschaftsdauer durch die Progesteron-Therapie nicht beeinflusst werden (Progesterongruppe: Entbindung am $254,4 \pm 21,8$ Gestationstag vs. Referenzgruppe: Entbindung am $254,6 \pm 25,3$ Gestationstag, $p = 0,86$, Dauer des Klinikaufenthaltes bis zur Entbindung Progesterongruppe: $74,4 \pm 22,4$ Tage vs. Referenzgruppe: $77,8 \pm 22,5$ Tage, $p = 0,76$).

Derzeit existieren keine Studien, mit denen dieses Ergebnis direkt verglichen werden könnte. Die Studie von Borna und Sahabi [11] mit 70 Patientinnen mit einer drohenden Frühgeburt nach erfolgreicher Tokolyse (engl. arrested preterm labor)

zeigt, dass die Progesteron-Therapie die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und einer Entbindung signifikant verlängert (Progesterongruppe: $36,1 \pm 17,9$ Tage vs. Kontrollgruppe: $24,5 \pm 27,2$; $p = 0,037$; t-Test). Im Unterschied zu der vorliegenden Studie wurde das Progesteron aber vaginal in einer höheren Dosierung (400 mg/Tag) appliziert.

Andere Ergebnisse erhielten O'Brien et al. [62] in einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten doppelt verblindeten Studie. Durch eine tägliche Applikation von nur 90 mg Progesteron-Vaginalgel bei einem Kollektiv von 659 Schwangeren mit einer vorausgegangenen Frühgeburt konnte keine Schwangerschaftsverlängerung erzielt werden (Relatives Risiko (RR) 1,08, 95 %; Konfidenzintervall (CI) 0,76–1,52). Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser beiden Studien belegen die Bedeutung der Dosierung des Progesterons.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Dissertation war nur eine Studie veröffentlicht, in dem der Einfluss von 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat bei Schwangeren mit drohender Frühgeburt untersucht wurde. In die Studie von Facchinetti et al. [24] wurden 60 Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft und Symptomen einer drohenden Frühgeburt aufgenommen. Ein Teil der Frauen erhielt 341 mg 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat i. m. alle vier Tage bis 36 SSW oder bis zur Entbindung. Der Unterschied in der Frühgeburtenrate vor 34 SSW betrug 10 % vs. 23 % zugunsten der Progesterongruppe. Dieses Ergebnis war aber statistisch nicht signifikant (RR, 0,43; 95 % CI, 0,12–1,5). Bei den Frühgeburten vor 37 SSW ergab sich ein signifikant niedrigerer Anteil in der Progesterongruppe (16 % – 5/30 Fälle vs. 57 % – 17/30 Fälle, RR 0,15).

Die vorliegende Arbeit zeigt eine Tendenz zur Reduktion der Frühgeburtenrate vor der Vollendung von 32 SSW (5,3 % vs. 11,3 %; $p = 0,30$) bei den mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat therapierten Frauen, allerdings hat dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz. Anders als bei Facchinetti et al. [24] konnte in der vorliegenden Untersuchung die Progesteron-Therapie die Frühgeburtenrate vor Vollendung von 37 SSW nicht senken (Progesterongruppe 41,3 % (31/75); Referenzgruppe 42,5 % (34/80); $p = 0,99$).

Bei dem Vergleich ist zu beachten, dass Facchinetti et al. [24] nur Einlingsschwangerschaften untersuchten, während das Kollektiv der vorliegenden

Arbeit auch Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaften beinhaltete (18 %, 28/155 Fälle). In der Studie von Rouse et al. [68] konnte bei Zwillingsschwangerschaften keine Reduktion der Frühgeburtenrate durch die Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat erreicht werden. Eine Studie mit Drillingsschwangerschaften von Caritis et al. [14] zeigte ähnliche Ergebnisse. Denkbar wäre daher, dass der Anteil an Zwillingsschwangerschaften im vorliegenden Patientenkollektiv den positiven Effekt des Progesterons auf die Frühgeburtenrate überdeckt hat. Ein direkter Vergleich der vorliegenden Arbeit mit der Studie von Facchinetti et al. [24] wird auch durch erhebliche Dosierungsunterschiede erschwert: 2 x 341 mg vs. 1 x 250 mg 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat wöchentlich. Darüber hinaus unterscheidet sich auch die Therapiedauer in den beiden Arbeiten (bis 36 vs. bis 34 SSW).

Andere Studien analysieren die Rolle des Progesterons bei der Vorbeugung einer Frühgeburt bei Risikoschwangerschaften. Dazu zählen z. B. Schwangerschaften von Frauen mit einer vorausgegangenen Frühgeburt bzw. einem vorausgegangenen Abort, Patientinnen mit einer verkürzten Zervixlänge oder Mehrlingsschwangerschaften.

Berghella et al. [9] therapierten Schwangere im Zustand nach einer Frühgeburt und mit einer Zervixlänge < 25 mm mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat. Wie auch in der vorliegenden Studie wurde keine Reduktion der Frühgeburtenrate < 37 SSW beobachtet (60 % vs. 59 %, $p = 0,94$). Die Frühgeburtenrate < 35 SSW (39 % vs. 44 %, $p=0,51$) konnte dagegen ebenfalls wie in der vorliegenden Studie durch die Therapie tendenziell jedoch statistisch nicht signifikant gesenkt werden. Beide Studien deuten daher darauf hin, dass die Progesteron-Therapie bessere Effekte bei der Vorbeugung von Frühgeburten vor 34 SSW als bei Frühgeburten vor 37 SSW erzielt.

Auch Fonseca et al. [21] fanden in einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie mit 143 Hochrisikoschwangeren (bei Zustand nach einer Frühgeburt), dass durch eine Behandlung mit 100 mg/Tag Progesteron-Gel vaginal die Frühgeburtenrate vor 34 SSW von 18,5 % auf 2,7 % gesenkt werden konnte. Dieser Befund wurde von einer Reduktion der uterinen Aktivität von 54,3 % auf 23,6 % durch die Therapie begleitet.

In multizentrischen Placebo-kontrollierten doppelt verblindeten Studie von Meis et al. [55] mit 463 Patientinnen mit einer Frühgeburt in einer vorangegangenen Schwangerschaft senkte die wöchentliche Injektion von 250 mg 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat, beginnend ab 16–20 SSW, die Frühgeburtenrate (< 37 SSW: von 54,9 % auf 36,3 %; < 32 SSW von 19,6 % auf 11,4 %). In der vorliegenden Arbeit betrug die Anzahl der Patientinnen mit einer vorausgegangenen Frühgeburt nur 17,4 % des Gesamtkollektivs (27/155 Fälle), daher ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse der beiden Arbeiten nicht möglich. Weitere Unterschiede in den Studiendesigns betreffen den Beginn der Therapie (Meis et al. 16–20 SSW, vorliegende Arbeit frühestens nach 24 SSW) und die Therapiedauer (Meis et al. von 16–20 SSW bis 36 SSW, vorliegende Arbeit 24 SSW bis 34 SSW). Die um sechs bis zehn Wochen kürzere Therapiedauer stellt möglicherweise einen Grund für das schlechtere Outcome dar.

Die randomisierte Studie von Fonseca et al. [26] wies eine Reduktion der frühen Frühgeburt (< 34 SSW) bei Schwangeren mit einer Zervixlänge von weniger als 15 mm durch tägliche vaginale Applikation von 200 mg Progesteron nach (19,2 % vs. 34,4 %, RR 0,56; 95 % CI 0,26–1,25; p=0,17). In der vorliegenden Arbeit wurden die Patientinnen schon bei einer Zervixlänge von weniger als 25 mm therapiert. Es ist durchaus denkbar, dass die Progesteron-Therapie bei fortgeschrittener Zervixinsuffizienz bessere Effekte erzielt, als bei der Therapie einer beginnenden Symptomatik. Nach 28 SSW kann die Zervixlänge auch physiologisch verkürzt sein [10].

Möglicherweise wird die Wirksamkeit einer Progesteron-Therapie auch durch individuelle Sensibilitäten beeinflusst. Die neuesten Studien [49] zeigen, dass die Antwort der Zellen auf Progesteron von einem Polymorphismus der PR, also vom Patientengenotyp, abhängig ist. Dieser Befund könnte von entscheidender Bedeutung für den Erfolg oder Misserfolg der Therapie sein. In weiteren Studien wäre es sinnvoll, die Isoformen der PR bei den Patienten zu berücksichtigen.

6.4 Einfluss von 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat auf die Neugeborenenparameter sowie auf neonatale Morbidität und Mortalität

Geburtsgewicht

In der vorliegenden Arbeit hatte eine Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat keinen Einfluss auf das Geburtsgewicht der 183 untersuchten Neugeborenen. Die Analysen ergaben ein nahezu identisches Durchschnittsgewicht in beiden Gruppen (Progesterongruppe 2734 ± 698 g vs. Referenzgruppe 2732 ± 783 g; $p = 0,98$).

Progesteron reduzierte in dieser Arbeit den Anteil der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g (3,3 % in der Progesterongruppe vs. 11 % in der Referenzgruppe), dieses Ergebnis erreichte aber keine statistische Signifikanz ($p = 0,08$). Bei einem kleinen Patientenkollektiv (13 der insgesamt 183 Neugeborenen) sollte dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden.

Auch Fonseca et al. [26] konnten in ihrer Studie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat keine signifikante Reduktion des Anteils der Neugeborenen mit einem Gewicht von weniger als 2500 g (41,2 % vs. 42,8 %; $p = 0,81$) und von weniger als 1500 g (13,2 % vs. 19,6 %; $p = 0,20$) detektieren.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Glover et al. [29] in einer randomisierten, doppel-verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie mit mikronisiertem Progesteron (400 mg/Tag vaginale Applikation) bei Frauen mit einem Zustand nach Frühgeburt (Geburtsgewicht Progesterongruppe: 2830 ± 657 g vs. Geburtsgewicht Referenzgruppe 2839 ± 923 g; $p = 0,98$).

Die bereits oben beschriebene Studie von Facchinetti et al. [24] erzielte dagegen ein anderes Ergebnis. In dieser Studie lag das durchschnittliche Geburtsgewicht in der Progesterongruppe um etwa 300 g höher als in der Referenzgruppe (3103 g vs. 2809 g). Die höhere Progesteron-Dosis (2 x 341 mg/Woche vs. 1 x 250 mg/Woche in der vorliegenden Studie) und die längere Therapiedauer (bis 36 SSW vs. bis 34 SSW) sind mögliche Erklärungsansätze für die divergierenden Ergebnisse.

Perinatale Mortalität

In dieser Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied in der perinatalen Mortalität zwischen der Progesterongruppe und Referenzgruppe beobachtet ($p = 1,00$). Dieses Ergebnis ist möglicherweise zumindest zum Teil der Tatsache geschuldet, dass nur insgesamt 14 der 183 untersuchten Neugeborenen vor dem Erreichen von 32 SSW (236. Gestationstag) zur Welt kamen und daher nur ein Neugeborenes kurz nach der Geburt verstarb.

Berghella et al. [9] zeigen eine signifikante Mortalitätsreduktion in einem Kollektiv von 152 Neugeborenen unter der Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat ($p = 0,003$). In dieser Studie wurden auch Frühgeborene vor 28 SSW analysiert. Von den 22 extrem unreifen Frühgeborenen vor dem Abschluss von 28 SSW stammten 20 aus der Referenzgruppe und nur zwei aus der Progesterongruppe.

Dagegen beobachteten Meis et al. [55] ebenfalls keine signifikante Mortalitätssenkung bei 459 Neugeborenen nach Hochrisikoschwangerschaften (mindestens eine Frühgeburt in der Anamnese) durch eine Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat (8/306 Todesfälle in der Progesterongruppe vs. 9/153 Todesfälle in der Referenzgruppe; $p = 0,08$).

APGAR-Werte

Im klinischen Alltag erfolgt die erste Beurteilung des Zustandes eines Neugeborenen mittels der APGAR-Skala. In dieser Studie wurde der APGAR-Wert der 183 Neugeborenen nach der ersten, fünften und zehnten Lebensminute analysiert. Die Überlebenschancen des Neugeborenen korrelieren vor allem mit dem 5-Minuten-APGAR, der 1-Minute-APGAR wird prognostisch als weniger relevant angesehen [52]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten keinen statistisch signifikant besseren APGAR-Wert nach der ersten Lebensminute in der Progesterongruppe (9 vs. 8 Punkte, $p = 0,27$). Auch der 5-Minuten-APGAR war in beiden Gruppen mit 9 Punkten annähernd gleich gut ($p = 0,95$). Nach 10 Minuten nivellierte sich der Unterschied zwischen den Gruppen fast vollständig, der Median des 10-Minuten-APGAR-Wertes betrug in beiden Kollektiven 10 Punkte ($p = 1,00$). Die Ergebnisse belegen einen

fehlenden Einfluss der Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat auf den klinischen Zustand der Neugeborenen direkt nach der Entbindung.

Auch in der Studie von Glover et al. [29] betrug der 5-Minuten-APGAR in der Progesterongruppe 9 ± 0 Punkte und in der Referenzgruppe $8,9 \pm 0,2$ Punkte, dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,48$).

In anderen Progesteron-Studien wurde auf die APGAR-Analyse verzichtet und es fehlen daher weitere Vergleichsmöglichkeiten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass der APGAR-Wert in großem Ausmaß durch den Geburtsverlauf beeinflusst wird, was zu Fehlinterpretationen führen kann. Die Beurteilung der Skala erfolgt rein klinisch und wird durch verschiedene Personen mit einem unterschiedlichen Erfahrungsgrad durchgeführt (z. B. Hebamme, Assistenzarzt, Oberarzt).

pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie

Der pH-Wert der Nabelschnurarterie gehört ebenfalls zu den Parametern, die den Zustand eines Neugeborenen widerspiegeln und Prognosen zum Mortalitätsrisiko erlauben [39]. Die vorliegende Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied der pH-Werte der Nabelschnurarterie zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen (Progesterongruppe pH 7,33 vs. Referenzgruppe 7,32; $p = 0,45$). Dieses Ergebnis korreliert mit den oben beschriebenen Ergebnissen zu den APGAR-Werten. Auch dieser Parameter wird durch den Geburtsverlauf stark beeinflusst. Daher ist ein normgerechter pH-Wert primär ein Zeichen für eine gute geburtshilfliche Betreuung und weniger ein Beweis für die Unwirksamkeit des Progesterons. Andere Autoren haben auf die Analyse dieses Parameters verzichtet, so dass ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit Literaturdaten nicht möglich war.

Base Excess

Neben dem pH-Wert des Blutes aus der Nabelschnurarterie wurde post partum auch der BE untersucht. Die Ergebnisse zeigten auch bei diesem Parameter keinen Unterschied zwischen der Progesteron- und Referenzgruppe

(BE -1 mmol/l vs. -1 mmol/l; $p = 0,26$). Dieser Befund bestätigt die Ergebnisse zu den APGAR-Werten und pH-Werten. Aktuell liegen keine anderen Studien vor, die den BE bei Neugeborenen nach intrauteriner Exposition mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat untersucht haben.

Atemnotsyndrom (RDS)

Die vorliegende Studie zeigte eine tendenzielle Reduktion der Häufigkeit des RDS bei Neugeborenen durch die Behandlung mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat, allerdings erreichte dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz (Progesterongruppe 22 % vs. Referenzgruppe 34,1 %; $p = 0,10$).

Eine ähnliche Tendenz beschrieben Fonseca et al. [26] bei der Therapie der Zervixinsuffizienz mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat (Progesterongruppe 8,1 % vs. Referenzgruppe 13,8 %; $p = 0,17$) und Meis et al. [55] bei der Behandlung der rezidivierenden Frühgeburt mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat (Progesterongruppe 9,5 % vs. Referenzgruppe 15,1 %; $p > 0,05$). Statistisch signifikante Resultate wurden dagegen in den Studien mit vaginal appliziertem Progesteron erreicht. In der Studie von Borna und Sahabi [11] mit 400 mg mikronisiertem Progesteron pro Tag an einem Kollektiv von 70 Patientinnen war die RDS-Prävalenz in der Progesterongruppe signifikant niedriger (Progesterongruppe 10,8 % vs. Referenzgruppe 36,4 %; $p = 0,021$).

Sepsis und Neugeboreneninfektionen

In der vorliegenden Studie wurde kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der Sepsis zwischen beiden Gruppen detektiert. Die Sepsishäufigkeit ist stark vom Gestationsalter abhängig [43]. Nur 14 der insgesamt 183 untersuchten Neugeborenen kamen vor dem Erreichen von 32 SSW zur Welt. Die kleine Fallzahl erschwert die adäquate Interpretation dieses Ergebnisses.

In der Prävalenz der Infektionen wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen detektiert. Es wurden 43 Fälle erfasst, die nahezu gleichmäßig in den Gruppen verteilt waren (Progesterongruppe 24,2 % vs.

Referenzgruppe 23,1 %, $p = 1,00$). 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat hatte daher in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die neonatale Infektionsrate.

Die Studie von Borna und Sahabi [11] zeigte eine Tendenz zur Reduktion der Prävalenz der Sepsis nach Therapie mit Progesteron (vaginale Applikation). Die Fallzahl war allerdings in dieser Studie wie auch in der vorliegenden Studie extrem klein (Progesterongruppe 2 Fälle – 5,4 %; Kontrollgruppe 6 Fälle – 18,2 %, $p=0,14$).

In der Studie von Meis et al. [55] wurde kein Effekt des 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproats auf die Häufigkeit der Neugeborenen-sepsis beobachtet (Progesterongruppe 3 % – 9/305 Fälle, Placebo-Gruppe 2,6% – 4/152 Fälle; RR 1,12).

Nekrotisierende Enterokolitis

Im untersuchten Kollektiv wurde kein Unterschied in der Prävalenz der NEC festgestellt (Progesterongruppe 1/91 vs. Referenzgruppe 0/91, $p = 1,00$).

Obwohl viele Studien das neonatale Outcome nach Therapie mit Progesteron untersuchen, befassen sich nur wenige mit der Prävalenz der NEC.

In der Studie von Fonseca et al. [26] an Patientinnen mit einer Zervixinsuffizienz, die vaginal mit Progesteron behandelt wurden, fand sich ebenfalls kein Unterschied in der Häufigkeit der NEC im Vergleich zu der Kontrollgruppe ($p = 1,00$).

Dagegen detektierten Meis et al. [55] eine signifikante Reduktion der NEC nach Behandlung mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat (Progesterongruppe 0/305 vs. Placebo-Gruppe 4/152, $p = 0,01$).

Bei der Interpretation der Befunde ist zu beachten, dass die Häufigkeit der NEC unter Frühgeborenen gering ist und dass für valide Daten daher ein großes Patientenkollektiv benötigt wird. Aktuell gibt es keine Studien, die primär den Einfluss der Progesteron-Therapie auf die NEC-Prävalenz untersuchen.

Retinopathia praematurorum

Die Häufigkeit der ROP bei Neugeborenen hängt in besonderem Maße von der Dauer der Sauerstofftherapie ab [74]. Je unreifer das Frühgeborene, desto wahrscheinlicher ist die Notwendigkeit der Oxygenierung und eine langdauernde Therapie. Aktuell existieren keine validen Daten zum Einfluss von Progesteron auf die Pathogenese der ROP. Die vorliegende Studie fand eine geringfügig reduzierte Rate der ROP in der Progesterongruppe (1,1 % vs. 2,2 %). Die Ergebnisse hatten jedoch keine statistische Signifikanz, was auf die kleine Fallzahl zurückzuführen ist. Das Resultat korreliert mit der Reduktion der Frühgeburtenrate vor 32 SSW in der Progesterongruppe (5,3 % vs. 11,3 %). Eine multizentrische Studie mit größeren Fallzahlen wäre sinnvoll, um den Einfluss von Progesteron auf die ROP statistisch abzusichern.

Hyperbilirubinämie

Frühgeborene sind hinsichtlich einer Hyperbilirubinämie besonders gefährdet. Schwere Komplikationen, wie z. B. ein Kernikterus, treten bei diesen Kinder häufiger auf [12]. In dem vorliegenden Patientenkollektiv hatte die Behandlung mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der Hyperbilirubinämie und des Neugeborenenikterus ($p = 1,0$). Über ähnliche Ergebnisse (Progesterongruppe 11,8 % vs. Referenzgruppe 10,1 %, $p = 0,82$) berichteten Fonseca et al. [26] bei einer Therapie mit vaginal appliziertem Progesteron.

Muskeltonusschwäche, Temperaturregulationsstörungen und Trinkschwäche

Muskeltonusschwäche, Temperaturregulationsstörungen und Trinkschwäche gehören zu den häufigsten, aber prognostisch weniger bedeutenden Problemen des unreifen Neugeborenen. Keine der aktuell verfügbaren Studien beschäftigt sich mit dem Einfluss einer Progesteron-Behandlung auf die Häufigkeit des Auftretens dieser Parameter bei Frühgeborenen. In dieser Arbeit zeigte sich keine signifikante Reduktion dieser Symptome bei Neugeborenen durch eine Progesteron-Therapie der Mütter während der Schwangerschaft.

7 Zusammenfassung

Die Frühgeburtlichkeit hat einen erheblichen Anteil an der perinatalen Mortalität und Morbidität. Maßnahmen zur Reduktion der Frühgeburtenrate stehen im Zentrum der perinatalen Forschung.

Ziel der vorliegenden klinischen retrospektiven Studie war die Klärung der Frage, ob die intramuskuläre Anwendung von 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat bei einem Syndrom der drohenden Frühgeburt die Frühgeburtlichkeitsrate sowie die Mortalität und Morbidität der Neugeborenen reduzieren kann.

Dazu wurden retrospektiv die Daten von 155 Frauen, die in den Jahren 2007–2010 wegen drohender Frühgeburt stationär behandelt wurden, und deren 183 neugeborenen Kinder erhoben. Die Patientinnen aus den Jahren 2009–2010 wurden mit dem 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat behandelt, die Patientinnen aus den Jahren 2007–2008 bildeten ein historisches Vergleichskollektiv ohne Progesteron-Therapie. Das 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat wurde einmal wöchentlich von der Aufnahme der Patientin in die Klinik bis zum Ende von 34 SSW in einer Dosis von 250 mg als intramuskuläre Injektion appliziert.

Nachfolgend werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst:

- Die Progesteron-Therapie verlängerte bei Frauen mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt die Schwangerschaftsdauer im Durchschnitt um sieben Tage im Vergleich zur Referenzgruppe (57,2 vs. 50,2 Tage, $p = 0,11$).
- Die Progesteron-Therapie des Syndroms der drohenden Frühgeburt führte tendenziell zu einer Reduktion der Frühgeburtenrate; die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant.
- Die Progesteron-Therapie bei Frauen mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt konnte die perinatale Morbidität sowie die Prävalenz von Apnoesyndrom, RDS, ROP, NEC, Sepsis, Neugeboreneninfektionen, Hyperbilirubinämie, Muskeltonusschwäche, Temperaturregulationsstörungen, Trinkschwäche nicht reduzieren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Anwendung des 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproats in der Therapie des Syndroms der drohenden

Frühgeburt durchaus sinnvoll ist, allerdings konnten die hohen Erwartungen insbesondere bezüglich der Reduktion der neonatalen Morbidität nicht erfüllt werden. Die systematische Literaturrecherche und der Vergleich mit anderen Studien lassen vermuten, dass sich durch die Anwendung von mikronisiertem Progesteron die Häufigkeit des RDS besser reduzieren lässt. Seit Beginn des Jahres 2011 wurde in dem Behandlungsschema der drohenden Frühgeburt der Frauenklinik des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg das 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat durch das mikronisierte Progesteron in der Dosis von 200 mg pro Tag ersetzt.

Multizentrische Studien mit größeren Patientenkollektiven sind sinnvoll, um die tendenziell positiven Effekte der Progesteron-Therapie statistisch zu evaluieren.

8 Thesen

1. Die aktuelle Studienlage zur Anwendung von Gestagenen zur Prävention von Frühgeburten ist unzureichend.
2. Ziel der vorliegenden Studie ist die Klärung der Frage, ob die Anwendung des 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproats im Rahmen der Therapie des Syndroms der drohenden Frühgeburt zur Reduktion der Frühgeburtenrate sowie der neonatalen Morbidität und Mortalität führt.
3. Diese retrospektive Studie umfasst die Daten von 155 Frauen (75 Frauen in der Progesterongruppe und 80 Frauen in der Referenzgruppe), die wegen drohender Frühgeburt behandelt wurden, und deren 183 neugeborenen Kinder (92 Neugeborene in der Progesterongruppe und 91 Neugeborene in der Referenzgruppe).
4. Klinische Studien belegen den Nutzen einer Progesteron-Therapie auf die Frühgeburtenrate bei Patientinnen mit einer vorausgegangenen Frühgeburt oder mit einer vaginalsonographisch gesicherten Länge der Cervix uteri von weniger als 15 mm.
5. Die Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat verlängert tendenziell die Schwangerschaftsdauer bei Patientinnen mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt, bei denen die Symptome nach dem Ende von 28 SSW aufgetreten sind.
6. Die Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat zeigt einen Trend zur Reduktion der Frühgeburtenrate bei Patientinnen mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt. Der Effekt zeigt sich in der Reduktion der Rate der sehr frühen Frühgeburten (< 32 SSW), aber nicht der mäßig frühen Frühgeburten (< 37 SSW).

7. Die Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat führt zu keiner messbaren Reduktion der perinatalen Morbidität und Mortalität.
8. Die Einschränkung der Therapieindikation auf bestimmte Risikogruppen oder eine Veränderung der Dosierung verstärkt möglicherweise die beobachteten, tendenziell positiven Therapieeffekte.
9. Weitere multizentrische Studien sind nötig, um mit größeren Patientenkollektiven die Zielgruppen zu definieren, die von einer Progesteron-Therapie profitieren, und um optimale Applikationswege und Dosierungsschemata zu evaluieren.
10. Die Therapie mit 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat hat keinen negativen Einfluss auf die Dauer der Schwangerschaft, die Frühgeburtenrate und die perinatale Mortalität und Morbidität.
11. Es erscheint sinnvoll, die Progesteron-Therapie bei allen Patientinnen mit dem Syndrom der drohenden Frühgeburt anzuwenden, solange keine präzisen Leitlinien verfügbar sind.

9 Literaturverzeichnis

- 1 American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of progesterone to reduce preterm birth. ACOG committee opinion No. 291. Obstet Gynecol 2003; 102:1115-1116.
- 2 American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of progesterone to reduce preterm birth. ACOG committee opinion No. 419. Obstet Gynecol 2008; 112:963-965.
- 3 Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg 1953; 32:260-267.
- 4 Ashton DM, Lawrence HC, Adams NL, Fleischman AR. Surgeon General's conference on the prevention of preterm birth. Obstet Gynecol 2009; 113:925-930.
- 5 Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Verordnung zur Ausführung des Personenstandsgesetzes. BGBl 1994; 621, §29.
- 6 Behrman RE, Butler AS. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Institute of Medicine (US), Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes; Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.
- 7 Beinder E. Drohende Frühgeburt. Gynäkologe 2006; 39:299-310.
- 8 Berger R, Garnier Y. Die Frühgeburt: Pathogenese, Risikoselektion und präventive Maßnahmen. Geburtsh Frauenheilk 1999; 59:45-56.
- 9 Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, Owen J, Hankins GD, Iams JD, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Wing DA, Guzman ER; Vaginal Ultrasound Trial Consortium. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. Am J Obstet Gynecol 2010; 202:351.e1-6.
- 10 Berghella V. Novel developments on cervical length screening and progesterone for preventing preterm birth. BJOG 2009; 116:182-187.
- 11 Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomized controlled trial. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2008; 48:58-63.
- 12 Bratlid D. Criteria for treatment of neonatal jaundice. J Perinatol. 2001; 21:S88-92.

- 13 Bundesministerium für Gesundheit, Daten des Gesundheitswesens 2011. (www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten_des_Gesundheitswesens_2011.pdf (Stand 01.09.2012))
- 14 Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong CY, Iams JD, Wapner RJ, Varner M, Carpenter M, Lo J, Thorp J, Mercer BM, Sorokin Y, Harper M, Ramin S, Anderson G; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Prevention of Preterm Birth in Triplets: An evaluation of 17 alpha-hydroxyprogesterone Caproate. *Obstet Gynecol* 2009; 113:285-292.
- 15 Carter BW, Schucany WG. Brown adipose tissue in a newborn. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008; 21: 328–330.
- 16 Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; 21:514-550.
- 17 Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DS, Chien LY, Lee SK. Survival, morbidity and resource use of infants of 25 weeks gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:220-226.
- 18 Chwalisz K, Hegele-Hartung C, Schulz R, Qing SS, Louton PT, Elger W. Progesterone control of cervical ripening - experimental studies with the progesterone antagonists onapristone, lilepristone and mifepristone. In: Leppert PC, Woessner JF Jr (eds.), *The Extracellular Matrix of the Uterus, Cervix and Fetal Membranes: Synthesis, Degradation and Hormonal Regulation*. Ithaca, NY: Perinatology Press; 1991:119–131.
- 19 Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol*. 1996; 41:972-978.
- 20 Coleman MA, Keelan JA, McCowan LM, Townend KM, Mitchell MD. Predicting preterm delivery: comparison of cervicovaginal interleukin (IL)-1beta, IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and cervical dilation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95:154-158.
- 21 Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:419-424.
- 22 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. 2010.

(http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/3-6-5-wehenhemmung-2010.pdf (Stand 01.09.2012))

- 23 Dodd JM, Crowther CA. The role of progesterone in prevention of preterm birth; *Int J Womens Health*. 2009; 1:73-84.
- 24 Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:453.e1-453.e4.
- 25 Farine D, Mundle WR, Dodd J, Basso M, Delisle MF, Grabowska K, Hudon L, Menticoglou SM, Murphy-Kaulbeck LC, Ouellet A, Pressey T, Roggensack A, Gagnon R. Maternal Fetal Medicine Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:67-71.
- 26 Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix, *N Engl J Med* 2007; 357:462-469.
- 27 Friebe-Hoffmann U, Chiao JP, Rauk PN. Effect of IL-1beta and IL-6 on oxytocin secretion in human uterine smooth muscle cells. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46:226-231.
- 28 Gantert M, Been JV, Gavilanes AW, Garnier Y, Zimmermann LJ, Kramer BW. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol* 2010; 30:21-30.
- 29 Glover MM, McKenna DS, Downing CM, Smith DB, Croom CS, Sonek JD; A randomized trial of micronized progesterone for the prevention of recurrent preterm birth; *Am J Perinatol* 2011; 28:377-382.
- 30 Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goldenberg R, Hauth JC. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; 104:777-783.
- 31 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84.
- 32 Gotkin JL, Cveler J, McNutt P, Shields AD, Howard BC, Paonessa DJ, Napolitano PG. Progesterone reduces lipopolysaccharide induced interleukin-6 secretion in fetoplacental chorionic arteries, fractionated cord blood and maternal mononuclear cells. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1015-1019.

- 33 Gouyang L, Morgan T, Bahtiyar MO, Snegovskikh VV, Schatz F, Kuczynski E, Funai EF, Dulay AT, Huang ST, Buhimschi CS, Buhimschi IA, Fortunato SJ, Menon R, Lockwood CJ, Norwitz ER. Single nucleotide polymorphism in the human progesterone receptor gene and spontaneous preterm birth. *Reprod Sci* 2008; 15:147-155.
- 34 Grazzini E, Guillon G, Mouillac B. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 1998; 392:509-512.
- 35 Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:1035-1044.
- 36 Grimmes-Dennis J., Berghella V. Cervical length and prediction of preterm delivery; *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:191-195.
- 37 Hall NR. What agent should be used to prevent recurrent preterm birth: 17-P or natural progesterone? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38:235-246.
- 38 Hamrick SE, Hannsmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010; 125:1020-1030.
- 39 Kainer F. *Facharzt Geburtsmedizin*. Urban & Fischer Verlag 2006; 840-857.
- 40 Keirse MJ. New perspective for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:618-628.
- 41 Kester PA. Effects of prenatally administered 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in adolescent males. *Arch Sex Behav* 1984; 13:441-455.
- 42 Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Urban & Fischer Verlag 2011; 286.
- 43 Kohlhausen C, Fuiko R, Brandstetter S, Panagl A, Katkhouda C, Haiden N, Pollak A. Der Einfluss prä-, peri- und neonataler Risikofaktoren auf die Entwicklung von Very-Low-Birth-Weight-Kindern im ersten Lebensjahr. *Geburtsh Frauenheilk* 2001; 61, 692-699.
- 44 Larsen JW, Server JL. Group B Streptococcus and pregnancy: A review. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:440-448 (discussion 448-450).
- 45 Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. *Pädiatrie, Grundlagen und Praxis*. Springer Verlag 2007; 473-477, 490-497.
- 46 Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982; 57: 410-417.

- 47 Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, Kuban K, Van Marter LJ, Pagano M, Hegyi T, Hiatt M, Sanocka U, Shahrivar F, Abiri M, Disalvo D, Doubilet P, Kairam R, Kazam E, Kirpekar M, Rosenfeld D, Schonfeld S, Share J, Collins M, Genest D, Shen-Schwarz S. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999; 46: 566–575.
- 48 Lopez Bernal A. Mechanisms of labour – biochemical aspects. *Br J Obstet Gynaecol*. 2003; 110:39-45.
- 49 Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, Dombrowski MP, Sibai B, Spong CY, Rouse DJ, Durnwald CP, Caritis SN, Wapner RJ, Mercer BM, Ramin SM. Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 135.e1-9.
- 50 Martin A, Darlow B, Salt A, Hague W, Sebastian L, Mann K, Tarnow-Mordi W. Identification of infants with major cognitive delay using parental report. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54:254-259.
- 51 Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, Lamberti A, Budillon G, Nardone G, Greco L. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000, 46: 332-335.
- 52 Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH. Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80:183-189.
- 53 McBride MC, Danner SC. Sucking disorders in neurologically impaired infants: assessment and facilitation of breastfeeding. *Clin Perinatol*. 1987; 14:109-130.
- 54 McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2008; 35: 777-792.
- 55 Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348:2379-2385.
- 56 Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, Mesiano S. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium:

evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1927-1933.

- 57 Michaelis J, Michaelis H, Glück E, Koller S. Prospective studies of suspected association between certain drugs administered in early pregnancy and congenital malformations. *Teratology* 1983; 27:57-64.
- 58 Milligran DW. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1980; 1:896-898.
- 59 Mills AA, Yonish B, Feng L, Schomberg DW, Heine RP, Murtha AP. Characterization of progesterone receptor isoform expression in fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:998-1003.
- 60 Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V, Harper's Biochemistry 24th ed., Appleton & Lange 1996.
- 61 Northen AT, Norman GS, Anderson K, Moseley L, Divito M, Cotroneo M, Swain M, Bousleiman S, Johnson F, Dorman K, Milluzzi C, Tillinghast JA, Kerr M, Mallett G, Thom E, Pagliaro S, Anderson GD; National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet Gynecol* 2007; 110:865-872.
- 62 O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:687-696.
- 63 Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einharson TR, Koren G. Fetal genital effects of first trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:141-149.
- 64 Rath W, Gembruch U, Schmidt S. *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. Thieme Verlag 2010; 519-520.
- 65 Romero R, Mazor M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM. The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734:414-429.
- 66 Rosenberg TJ, Garbers S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups. *Am J Public Health* 2005; 95:1545-1551.

- 67 Rote Liste 2011, Arzneimittelinformationen für Deutschland. (<http://www.rote-liste.de> (Stand 01.09.2012))
- 68 Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, Varner M, Malone F, Iams JD, Mercer BM, Thorp J, Sorokin Y, Carpenter M, Lo J, Ramin S, Harper M, Anderson G. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med.* 2007; 357:454-461.
- 69 Sarkar S, Kaplan C, Wiswell TE, Spitzer AR. Histological chorioamnionitis and the risk of early intraventricular hemorrhage in infants born < or = 28 weeks gestation. *J Perinatol* 2005; 25:749–752.
- 70 Schardein JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology* 1980; 22:251-270.
- 71 Schleußner E, Seewald HJ. Tokolyse im neuen Jahrhundert – Bewährtes und Perspektiven. Shaker Verlag Aachen 2001.
- 72 Schneider H. Vorzeitige Wehen, Zervixreifung und Blasensprung. *Gynäkologe* 2000; 33:336-343.
- 73 Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Centers for Disease Control and Prevention; *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1-22.
- 74 Smith, LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr. Suppl.* 2002; 91:26-28.
- 75 Steer PJ. The epidemiology of preterm labour. *BJOG.* 2005; 112:1-3.
- 76 Stein W, Hawighorst T, Emons G. Zervixinsuffizienz. *Frauenheilkunde up2date* 2010; 4:399-411.
- 77 The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Progesterone: use in the second and third trimester of pregnancy for the prevention of preterm birth. College Statement C-Obs 29(b) 2010.
- 78 Tita AT, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:219-224.
- 79 Walsh MC, Kliegman RM, Hack M. Severity of necrotizing enterocolitis: Influence on outcome at 2 years of age. *Pediatrics* 1989; 84:808-814.
- 80 Weiss E. Schwangerschaft am Termin. *Gynäkologe* 2010; 43:601-611.

- 81 WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56:247-253.

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Leistung zur Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

11 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die an dem Entstehen und Gelingen dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Volker Briesse von der Frauenklinik der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock für die Überlassung des interessanten Themas, der großartigen Betreuung, der hilfreichen Unterstützung und der zahlreichen Anregungen.

Herrn Prof. Dr. Roland Sudik von der Frauenklinik des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg danke ich herzlich für die Inspiration und das übermittelte Wissen.

Für die Beratung bei statistischen Fragen danke ich Herrn Dr. Zbigniew Szych aus der Pommerschen Medizinischen Universität in Stettin.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die moralische Unterstützung und die Aufmunterung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

12 Curriculum vitae